

**JP2002515874**

Publication Title:

No title available

Abstract:

Abstract not available for JP2002515874 Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

-----  
Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)特許出願公表番号

特表2002-515874

(P2002-515874A)

(43)公表日 平成14年5月28日(2002.5.28)

(51)Int.Cl.

識別記号

FI

テコード(参考)

C07D 413/12

C07D 413/12

A61K 31/417

A61K 31/417

31/422

31/422

31/4245

31/4245

31/497

31/497

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全137頁) 最終頁に続く

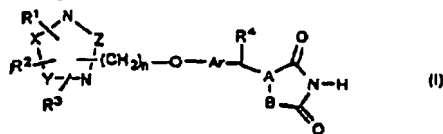
(21)出願番号 特願平9-539307  
 (86)(22)出願日 平成9年6月30日(1997.6.30)  
 (85)翻訳文提出日 平成10年12月24日(1998.12.24)  
 (86)国際出願番号 PCT/US97/11522  
 (87)国際公開番号 WO97/41097  
 (87)国際公開日 平成9年11月6日(1997.11.6)  
 (31)優先権主張番号 08/777,627  
 (32)優先日 平成8年12月31日(1996.12.31)  
 (33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 ドクター・レディーズ・リサーチ・ファウン  
 ーション  
 インド国、アンドラ・プラデシュ、ハイ  
 ラバード 500 016、アメールベット 7  
 -1-27  
 (71)出願人 レディー・ケミナー・インコーポレーテ  
 ド  
 アメリカ合衆国、ニュージャージー州  
 07450、リッジウッド、サウス・メイ  
 ル・アベニュー 66  
 (74)代理人 弁理士 鈴江 武彦 (外4名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規なヘテロ環化合物、これらの製造方法及びこれらを含む薬学的組成物、並びに糖尿病及び関連疾患の治療におけるこれらの使用

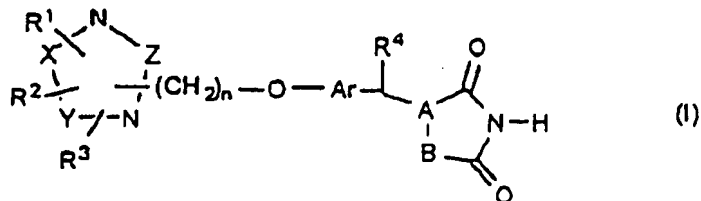
(57)【要約】



本発明は、新規な抗糖尿病用化合物、これらの互変異性型、これらの誘導体、これらの立体異性体、これらの多形体、これらの薬学的に許容しうる塩、これらの薬学的に許容しうる溶媒和化合物、及びこれらを含む薬学的組成物に関する。本発明は、特に、式(I)のアゾリジンジオン誘導体、及びこれらの薬学的に許容しうる塩、薬学的に許容しうる溶媒和化合物、及びこれらを含む薬学的組成物に関する。

## 【特許請求の範囲】

1. 一般式 (I) の化合物、その互変異性型、その立体異性体、その多形体、その薬学的に許容しうる塩又はその薬学的に許容しうる溶媒和化合物。



但し、X、Y又はZの1つがC=O又はC=Sを表し、X、Y及びZの残りがC=又はC=Cを表わす。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はX、Y若しくはZ上、又は窒素原子上の基であり、同じであっても、又は異なっている、よく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ又はニトロ、又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、又はカルボン酸及びその誘導体、又はスルホン酸及びその誘導体から選択される任意に置換された基を表すが、但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>が窒素原子上にある場合、これは水素、ハロゲン、ニトロ、カルボキシ又はスルホン酸基を表さないという条件が付く。又はR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の何れか2つは、これらが結合している隣接した原子と一緒に1以上の二重結合を有する4から7の原子の置換又は無置換環状構造を形成することもでき、該環状構造は炭素環式であってもよく、又は酸素、窒素及び硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含有していてもよい。

—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—O—(但し、nは1～4の範囲の整数である。)により表される結合基は、窒素原子を介して、又はX、Y若しくはZを介して結合されうる。Arは、任意に置換された二価の芳香族又はヘテロ環基を表す。R<sup>4</sup>は水素原子、ハロゲン又は低級アルキル基を表すか、又は隣接基Aと一緒に結合を形成する。Aは窒素原子又はCR<sup>5</sup>基(但しR<sup>5</sup>は水素、ハロゲン、又は、低級アルキル基を表すか、又はR<sup>5</sup>はR<sup>4</sup>と一緒に

結合を形成する。)を表す。Bは、Aが $CR^5$ である場合、酸素原子又は硫黄原子を表し、Bは、Aが窒素原子である場合、酸素原子を表す。

2. Xが $C=O$ 又は $C=S$ であり、Y及びZが $=C$ 及び $C=C$ から選択される請求の範囲第1項に記載の化合物。

3. Yが $C=O$ 又は $C=S$ であり、X及びZが $=C$ 及び $C=C$ から選択される請求の範囲第1項に記載の化合物。

4. Zが $C=O$ 又は $C=S$ であり、X及びYが $=C$ 及び $C=C$ から選択される請求の範囲第1項に記載の化合物。

5. 請求の範囲第1項に記載の化合物であって、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ がX、Y又はZ上の置換基であり、これらは同じであっても、異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、又は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ又はカルボキシ若しくはその誘導体又はスルホン酸若しくはその誘導体から選択される任意に置換された基から選択される化合物。

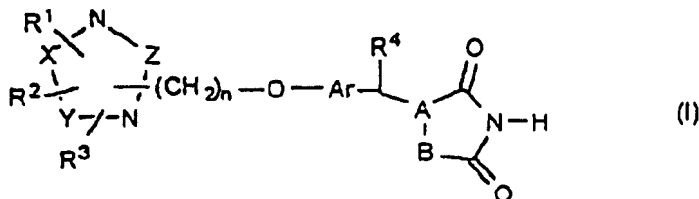
6. 請求の範囲第1項に記載の化合物であって、 $R^1$ 、 $R^2$ 又は $R^3$ が窒素原子上の置換基であり、置換又は無置換( $C_1-C_{12}$ )アルキル；置換又は無置換シクロアルキル；置換又は無置換アリール；置換又は無置換アラルキル；置換又は無置換ヘテロアリール；置換又は無置換ヘテロサイクリル；アルコキシカルボニル；アリールオキシカルボニル；アミノ( $C_1-C_6$ )アルキル；ヒドロキシ( $C_1-C_6$ )アルキル；チオ( $C_1-C_6$ )アルキル及びアシル基よりなる群から選択される化合物。

7. 請求の範囲第1項に記載の化合物であって、 $R^1$ 、 $R^2$ 又は $R^3$ の何れか2つとこれらが結合している隣接原子と共に形成される環構造が置換されており、該置換基が、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシ、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、ア

シル、アシル

オキシ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、カルボン酸若しくはその誘導体又はスルホン酸若しくはその誘導体よりなる群から選択される化合物。

8. 式(I)の化合物を製造する方法であって、

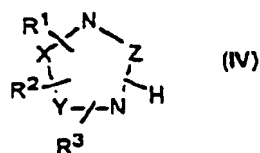


但し、X、Y及びZの1つがC=O又はC=Sを表し、X、Y及びZの残りがC=又はC=Cを表わす。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はX、Y若しくはZ上、又は窒素原子上の基であり、同じであっても、又は異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ又はニトロ、又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、又はカルボン酸若しくはその誘導体、又はスルホン酸若しくはその誘導体から選択される任意に置換された基を表すが、但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>が窒素原子上にある場合、これは水素、ハロゲン、ニトロ、カルボキシ又はスルホン酸基を表さないという条件が付く。又はR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の何れか2つは、これらが結合している隣接した原子と一緒に becoming 1以上の二重結合を有する4から7の原子の置換又は無置換環状構造を形成することもでき、該環状構造は炭素環式であってもよく、又は酸素、窒素及び硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含有していてもよい。—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—O—(但し、nは1～4の範囲の整数である。)により表される結合基は、窒素原子を介して、又はX、Y若しくはZを介して結合されうる。Arは、任意に置換された二価の芳香族又はヘテロ環基を表す。R<sup>4</sup>は水

素を表す。Aは窒素原子又はCR<sup>5</sup>基（但しR<sup>5</sup>は水素を表す。）を表す。Bは、AがCR<sup>5</sup>である場合、酸素原子又は硫黄原子

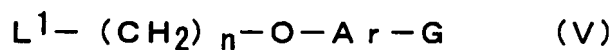
子を表す。

(a) 式 (IV) の化合物を、



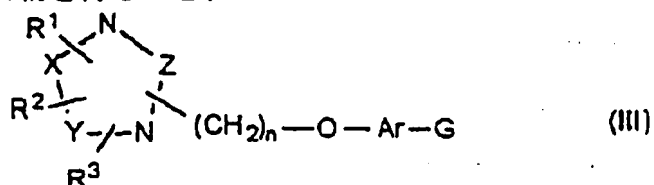
但し、X、Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は先に定義した通りであり、H原子は環の窒素原子の1つに結合される。

式 (V) の化合物と反応し、



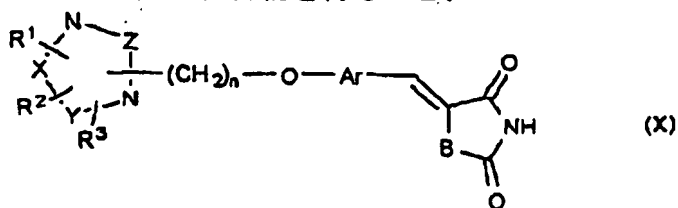
但し、Ar及びnは先に定義した通りであり、L<sup>1</sup>はハロゲン原子、又は脱離基であり、GはCHO基を表す。

式 (III) の化合物を得ること、



但し、Gは-CHO基を表し、X、Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、n及びArは先に定義した通りである。

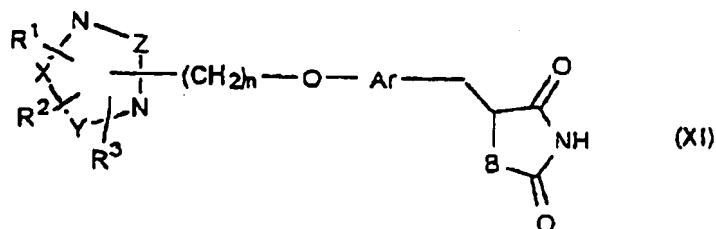
(b) ステップ (a) で得られた一般式 (III) の化合物を、チアゾリジン-2, 4-ジオン又はオキサゾリジン-2, 4-ジオンと反応し、反応の間に生成した水を除去し、式 (X) の化合物を得ること、



但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $n$ 及び $Ar$ は先に定義した通りであり、 $B$ は硫黄又は酸素原子を表す。

及び

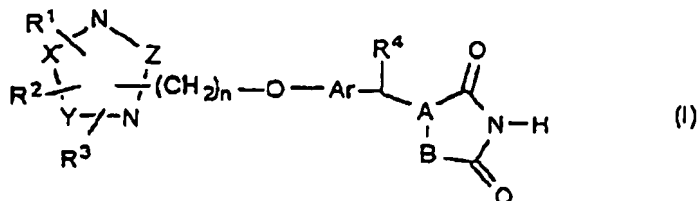
(c) ステップ (b) で得た式 (X) の化合物を還元して式 (XI) の化合物を得ること、



但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $n$ 及び $Ar$ は先に定義した通りであり、 $B$ は硫黄原子又は酸素原子を表す。

を具備する方法。

9. 式 (I) の化合物を製造する方法であって、

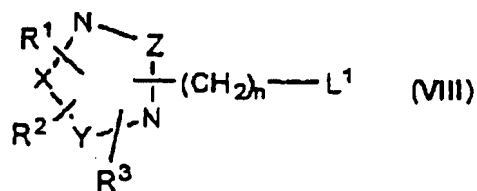


但し、 $X$ 、 $Y$ 及び $Z$ の1つが $C=O$ 又は $C=S$ を表し、 $X$ 、 $Y$ 及び $Z$ の残りが $C=$ 又は $C=C$ を表わす。 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は $X$ 、 $Y$ 若しくは $Z$ 上、又は窒素原子上の基であり、同じであっても、又は異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ又はニトロ、又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、又はカルボン酸若しくはその誘導体、又はスルホン酸若しくはその誘導体から選択される任意に置換された基を表すが、但し

、 $R^1$ 、 $R^2$ 又は $R^3$ が窒素原子上にある場合、これは水素、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸又はスルホン酸基を表さないという条件が付く。又は $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ の何れか2つは、

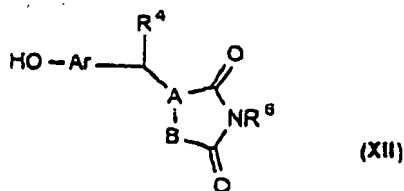
これらが結合している隣接した原子と一緒にあって1以上の二重結合を有する4から7の原子の置換又は無置換環状構造を形成することもでき、該環状構造は炭素環式であってもよく、又は酸素、窒素及び硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含有していてもよい。 $-(CH_2)_n-O-$ （但し、 $n$ は1～4の範囲の整数である。）により表される結合基は、窒素原子を介して、又は $X$ 、 $Y$ 若しくは $Z$ を介して結合されうる。 $Ar$ は、任意に置換された二価の芳香族又はヘテロ環基を表す。 $R^4$ は水素原子、ハロゲン又は低級アルキル基を表すか、又は隣接基 $A$ と一緒にあって結合を形成する。 $A$ は窒素原子又は $CR^5$ 基（但し $R^5$ は水素、ハロゲン、又は低級アルキル基を表すか、又は $R^5$ は $R^4$ と一緒にあって結合を形成する。）を表す。 $B$ は、 $A$ が $CR^5$ である場合、酸素原子又は硫黄原子を表し、 $B$ は、 $A$ が窒素原子である場合、酸素原子を表す。

式 (VIII) の化合物を、



但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $n$ は先に定義した通りであり、 $L^1$ はハロゲン原子又は脱離基である。

式 (XII) の化合物と反応すること、



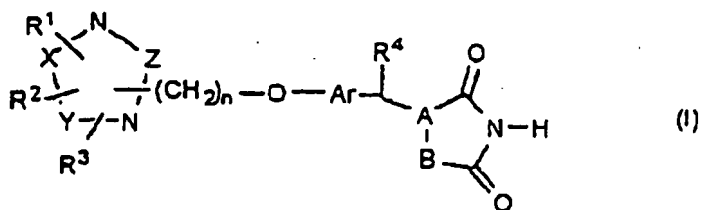
但し、 $R^4$ 、 $A$ 、 $B$ 及び $Ar$ は先に定義した通りであり、 $R^6$ は水素又は従



来の方法により除去される窒素保護基である。

を具備した方法。

10. 式(I)の化合物を製造する方法であって、



但し、X、Y及びZの1つがC=O又はC=Sを表し、X、Y及びZの残りがC=又はC=Cを表わす。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はX、Y若しくはZ上、又は窒素原子上の基であり、同じであっても、又は異っていてもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ又はニトロ、又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、又はカルボン酸若しくはその誘導体、又はスルホン酸若しくはその誘導体から選択される任意に置換された基を表すが、但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>が窒素原子上にある場合、これは水素、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸又はスルホン酸基を表さないという条件が付く。又はR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の何れか2つは、これらが結合している隣接した原子と一緒になって1以上の二重結合を有する4から7の原子の置換又は無置換環状構造を形成することもでき、該環状構造は炭素環式であってもよく、又は酸素、窒素及び硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含有していてもよい。-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-（但し、nは1～4の範囲の整数である。）により表される結合基は、Z（但し、ZはC=を表す。）を介して結合されうる。Arは、任意に置換された二価の芳香族又はヘテロ環基を表す。R<sup>4</sup>は水素、ハロゲン又は低級アルキル基を表すか、又は隣接基Aと一緒になって結合を形成する。Aは窒素原子又はCR<sup>5</sup>基（但しR<sup>5</sup>は水素、ハロゲン、又は、低級アルキ

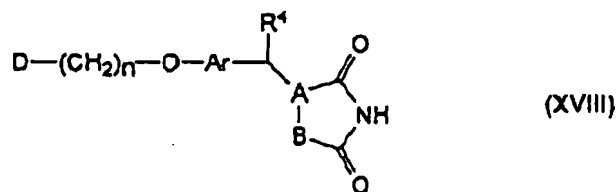
ル基を表すか、又は $R^5$ は $R^4$ と一緒にって結合を形成する。Bは、AがC  
 $R^5$ である場合、酸素又は硫黄原子を表し、Bは、Aが窒素原子である場合  
 、酸素原子を表す。

a) 式 (XVII) の化合物を、



但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は先に定義した通りであり、XはC=O又はC=Sを表し、YはC=Cを表すか、又は、 $R^2$ 及び $R^3$ がYと一緒にって先に定義したような環構造を形成する場合、XはC=O又はC=Sを表し、YはC=Cを表し、 $R^1$ は先に定義した通りである。

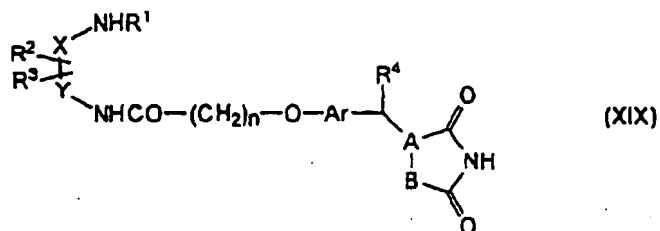
式 (XVIII) の化合物と反応すること、



但し、Ar、 $R^4$ 、A、B及びnは先に定義した通りであり、Dは-CN又は-C(OR<sup>7</sup>)<sub>3</sub> (但し、 $R^7$ は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルである。)又は-C(=O)- $R^8$  (但し、 $R^8$ は-OH、Cl、Br、I、-NH<sub>2</sub>、-NHR、ORであって、Rが低級アルキル基であるものから選択されるか、又は $R^8$ にO-(C=O)- $R^9$ であって、 $R^9$ が直鎖又は分岐した(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基でありうるものである。)でありうる。

b) 一般式 (I) の化合物を、必要であれば、その薬学的に許容しうる塩、多形体、溶媒和化合物に変換すること  
 を具備する方法。

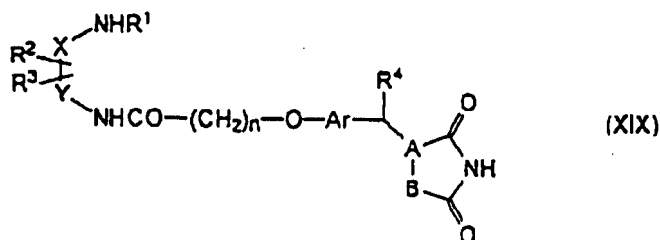
11. 請求の範囲第10項に記載の方法であって、式(I)の化合物が式(XIX)の化合物の中間体の形成を介して形成される方法。



但し、X、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、n、Ar、R<sup>4</sup>、A、及びBは請求の範囲第

10項で定義した通りである。

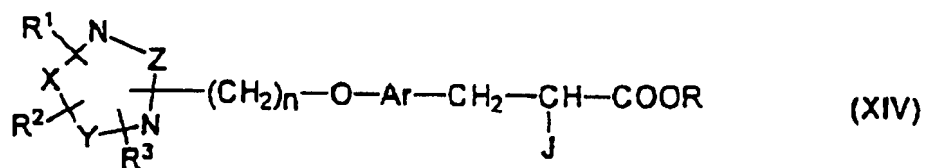
12. 請求の範囲第10項及び第11項に記載の方法であって、一般式(XIX)の中間体が



但し、X、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、n、Ar、R<sup>4</sup>、A、及びBは請求の範囲第10項で定義した通りである。

環化され、式(I)の化合物を形成する方法。

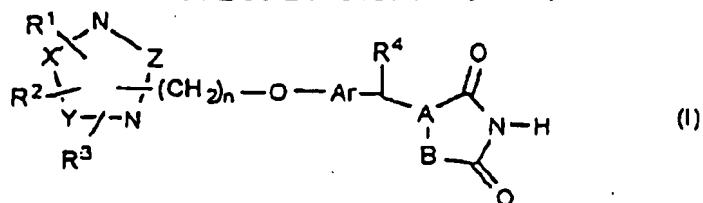
13. AがCR<sup>5</sup>(但し、R<sup>5</sup>は水素である)を表し、Bが酸素又は硫黄原子を表し、X、Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Ar、及びnが請求の範囲第1項で定義したとおりである式(I)の化合物を製造する方法であって、式(XIV)の化合物を、



但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、Y、Z、n、Arは先に定義した通りであり

Jはハロゲン原子、又はヒドロキシ基であり、Rは低級アルキル基である。  
Jがヒドロキシル基である場合には尿素と、Jがハロゲン原子である場合にはチオ尿素と反応し、酸で処理することを具備した方法。

14. 式(I)の化合物を製造する方法であって、

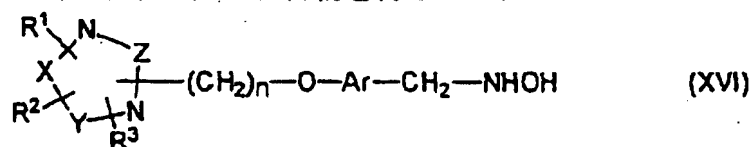


但し、X、Y及びZの1つがC=O又はC=Sを表し、X、Y及びZの残り

がC=又はC=Cを表わす。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はX、Y若しくはZ上、又は窒素原子上の基であり、同じであっても、又は異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ又はニトロ、又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、又はカルボン酸若しくはその誘導体、又はスルホン酸若しくはその誘導体から選択される任意に置換された基を表すが、但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>が窒素原子上にある場合、これは水素、ハロゲン、ニトロ、カルボキシ又はスルホン酸基を表さないという条件が付く。又はR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の何れか2つは、これらが結合している隣接した原子と一緒になって1以上の二重結合を有する4から7の原子の置換又は無置換環状構造を形成することもでき、該環状構造は炭素環式であってもよく、又は酸素、窒素及び硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含有していてもよい。(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>---O---(但し、nは1~4の範囲の整数である。)により表される結合基は、窒素原子Tを介して、又はX、Y若しくはZを介して結合されうる。Arは、任意に置換された二価の芳香族又はヘテロ環基を表す。R<sup>4</sup>は水素原

子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を表す。Bは酸素原子を表し、Aは窒素原子を表す。

(a) GがCHO基を表し、他の記号が先に定義した通りである式(III)の化合物を、ヒドロキシルアミン塩酸塩と反応し、次いでアルカリ金属ボロハイドライドで還元し、式(XVI)の化合物を得ること、

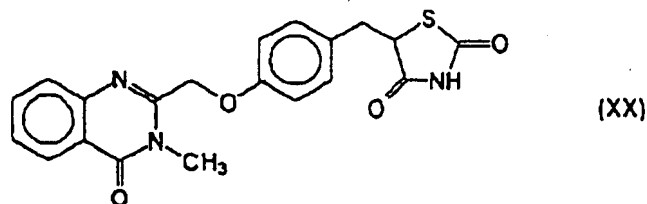


但し、全ての記号は先に定義した通りである。

(b) 式(XVI)の化合物をハロカルボニルイソシアネート又はアルコキシカル

ボニルイソシアネートと反応するか、又はカリウムイソシアネートと反応し、次いでカルボニル化剤で処理し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、X、Y、Z、n及びArが先に定義した通りであり、Aが窒素原子を表し、Bが酸素原子を表す一般式(I)の化合物を得ること  
を具備した方法。

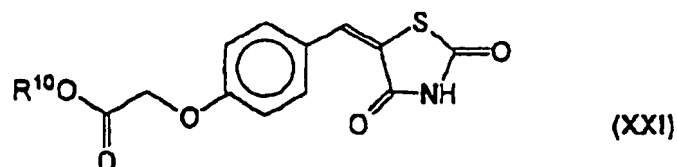
15. 特に有用な一般式(I)の化合物が、式(XX)で表される、



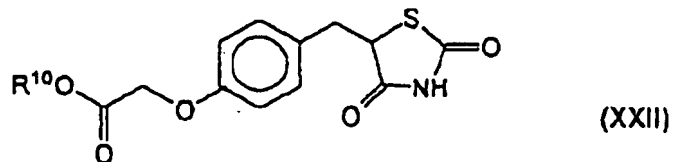
XがC=Oを表し、YがC=Cを表し、Zが=Cを表し、nが整数1であり、 $R^1$ がメチル基を表し、Bが硫黄原子を表し、 $R^2$ 及び $R^3$ がYと一緒にフェニル環を形成する請求の範囲第10項に記載の方法であって、

a) 式(XXI)の化合物を、

(13)

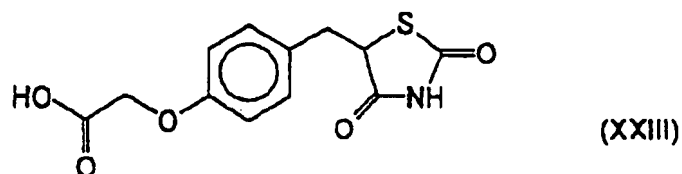


但し、 $R^{10}$ は、メチル、エチル等のような低級アルキル基である。従来の還元条件を用いて還元し、式 (XXII) の化合物を得ること、

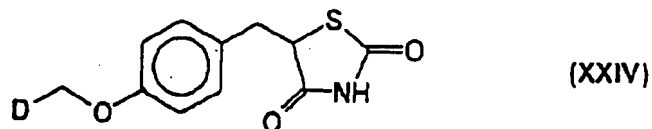


但し  $R^{10}$ は先に定義した通りである。

b) 従来の条件を用いて式 (XXII) の化合物を加水分解し、式 (XXIII) の化合物を得ること、

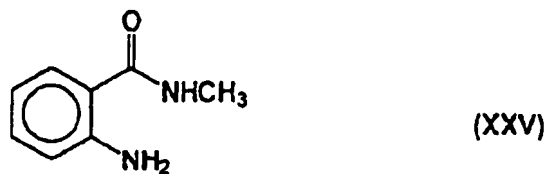


c) 式 (XXIII) の化合物を酸ハロゲン化物又はハロゲン化剤と反応し、式 (XXIV) の化合物を得ること、

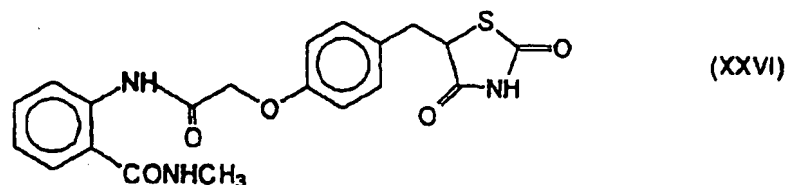


但し、 $D$ は  $COCl$  又は  $COBr$  又は  $-C(=O)-O-C(=O)-R^9$  (但し、 $R^9$ はメチル又は  $t$ -ブチル基を表す。)を表す、

d) 式 (XXIV) の化合物と式 (XXV) の化合物を反応し、



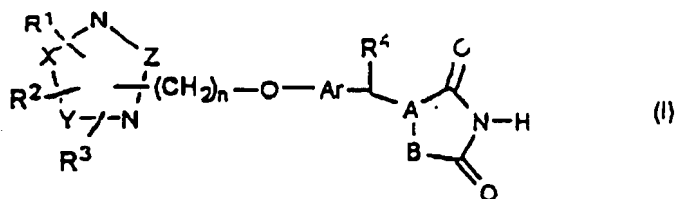
先に定義した式 (XX) の化合物を、式 (XXVI) の化合物の中間体の形成を介して得ること、



e) 式 (XX) の化合物をその薬学的に許容しうる塩、多形体、溶媒和化合物に変換すること  
を具備した方法。

16. 請求の範囲第10項、第11項及び第14項に記載の方法であって、式 (XXVI) の化合物が環化され、式 (XX) の化合物を与える方法。

17. 請求の範囲第1項で定義した式 (I) の化合物、



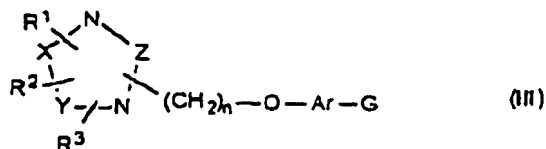
及び薬学的に許容しうる担体、希釈剤、賦形剤又はソルベート (solvates) を含有する薬学的組成物。

18. 錠剤、カプセル、粉末、シロップ、溶液又は懸濁液の形態の請求の範囲第17項に記載の薬学的組成物。

19. インスリン抵抗性が病態生理学的メカニズムの根底にある疾患を予防又は治療する方法であって、請求の範囲第1項で定義した式 (I) の化合物、及び薬学的に許容しうる担体、希釈剤又は賦形剤を、これらの必要な患者に投与することを具備した方法。

20. 請求の範囲第19項に記載の方法であって、該疾患がII型糖尿病、グルコース寛容減損、異常脂質血症 (dyslipidaemia)、高血圧、冠心臓疾患 (coronary heart disease)、アテローム硬化症、肥満及び乾癬に関連したインスリン抵抗性、糖尿病の合併症、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)、腎疾患、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化、末期腎疾患ミクロ蛋白尿 (microalbuminuria)、摂食障害である方法。

21. 式 (III) の中間体。



但し、Gは $-\text{CHO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NOH}-\text{CH}_2\text{NHOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{OH})\text{CONH}_2$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{J})-\text{COOR}$  (ここで、Jはヒドロキシ、ハロゲン原子を表し、Rは水素又は低級アルキル基を表す。)を表す。X、Y又はZの1つが $\text{C}=\text{O}$ 又は $\text{C}=\text{S}$ を表し、X、Y及びZの残りが $\text{C}=\text{O}$ 又は $\text{C}=\text{C}$ を表わす。 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ はX、Y若しくはZ上、又は窒素原子上の基であ

り、同じであっても、又は異なってもよく、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ又はニトロ、又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、又はカルボン酸若しくはその誘導体、又はスルホン酸若しくはその誘導体から選択される任意に置換された基を表すが、但し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 又は $\text{R}^3$ が窒素原子上にある場合、これは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロを表さないという条件が付く。又は、置換又は無置換アリールオキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アシロキシ、アルキルチオ、カルボキシ又はスルホン酸基；又は $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ の何れか2つは



、これらが結合している隣接した原子と一緒にあって1以上の二重結合を有する4から7の原子の置換又は無置換環状構造を形成することもでき、該環状構造は炭素環式であっても、よく、又は酸素、窒素及び硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含有していてもよい。 $-(CH_2)_n-O-$ （但し、 $n$ は1～4の範囲の整数である。）により表される結合基は、窒素原子を介して、又はX、Y若しくはZを介して結合されうる。 $A_r$ は、任意に置換された二価の芳香族又はヘテロ環基を表す。

22.  $A_r$ が置換又は無置換二価フェニレン、ナフチレン、ベンゾフリル、インドリニル、アザインドリル、アザインドリニル又はベンズオキサソリルを表す請求の範囲第1項に記載の化合物。

23. 請求の範囲第1項に記載の化合物であって、下記の化合物よりなる群から選択されるもの。

5-[4-[2-[2, 4-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ヒリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オモソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ

-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-ブチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-エチル-4-フェニル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩及びその多形体、

5-[4-[ [3-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[6, 7-ジメトキシ-2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] オキサゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] オキサゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] オキサゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

2-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] -1, 2, 4-オキサジアゾリン-3, 5-ジオン及びその塩、

2-[4-[2-[4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] -1, 2, 4-オキサジアゾリジン-3, 5-ジオン及びその塩、

2-[4-[ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] 1, 2, 4-オキサジアゾリジン-3, 5-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2, 4-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ヒリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-エチル-4-フェニル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[ [3-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] -3-メトキシフェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオンナトリウム塩及びその多形体、

5- [4- [2- [2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン, ナトリウム塩、

5- [4- [2- [2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン, ナトリウム塩、

5- [4- [ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン, カリウム塩、

5- [4- [ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン, ナトリウム塩。

24. 活性成分としての請求の範囲第21項に記載の化合物、及び薬学的に許容しうる担体、希釈剤又は賦形剤を含有する薬学的組成物。

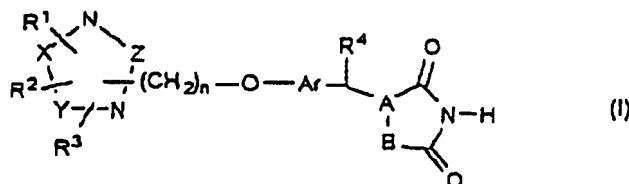
25. 血液グルコース、トリグリセリド及び遊離脂肪酸を減少する方法であって、請求の範囲第1項で定義した式(1)の化合物及び薬学的に許容しうる担体、希釈剤、ソルベートを含有する方法。

## 【発明の詳細な説明】

新規なヘテロ環化合物、これらの製造方法及びこれらを含む薬学的組成物、  
並びに糖尿病及び関連疾患の治療におけるこれらの使用

## 発明の背景

本発明は、新規な抗糖尿病化合物、これらの互変異性型、これらの誘導体、これらの立体異性体、これらの多形体、これらの薬学的に許容しうる塩、これらの薬学的に許容しうる溶媒和化合物、及びこれらを含む薬学的に許容しうる組成物に関する。本発明は特に、一般式（I）の新規なアゾリジンジオン誘導体これらの薬学的に許容しうる塩、薬学的に許容しうる溶媒和化合物、及びこれらを含む薬学的組成物に関する。



本発明はまた、上記の前記新規なアゾリジンジオン誘導体、これらの互変異性型、これらの立体異性体、これらの多形体、これらの薬学的に許容しうる塩、薬学的に許容しうる溶媒和化合物、新規な中間体、及びこれらを含む薬学的組成物に関する。

本発明の上記で定義される一般式（I）のアゾリジンジオン誘導体は、インスリン抵抗性が病態生理学的メカニズムの根底にある疾患又は症状の治療及び／又は予防に有用である。これらの疾患及び症状の例は、II型糖尿病、グルコース寛容減損、異常脂質血症（dyslipidaemia）、高血圧、冠心臓疾患、及びアテローム硬化症を含めた他の心血管系疾患である。式（I）のアゾリジンジオン誘導体は、肥満及び乾癪に関連したインスリン抵抗性治療に有用である。式（I）のアゾリジンジオン誘導体はまた、糖尿病合併症を治療するのに使用され得、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ

症候群、高血圧性腎硬化、末期腎疾患、及びミクロ蛋白尿を含めた幾つかの腎疾

患、並びに幾つかの摂食障害のような他の疾患及び症状を治療及び／又は予防するのに、アルドースリダクターゼ阻害剤として、並びに、痴呆における認識機能の改善に使用され得る。

### 発明の背景

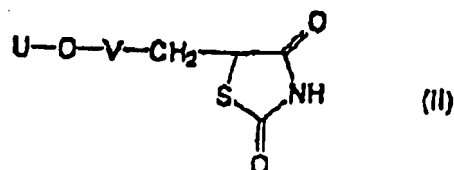
インスリン抵抗性は、広い濃度範囲に渡ってその生理学的作用を発揮するインスリンの能力が縮小することをいう。インスリン抵抗性では、この欠損を補償するために体が、異常なほど高い量のインスリンを分泌し、この補償がない場合には、血漿グルコース濃度が必然的に増加し、糖尿病に進展する。先進国の中には、真性糖尿病が共通の問題であり、肥満、高血圧、高脂血症 (J. Clin. Invest., (1985) 75:809-817; N. Engl. J. Med. (1987) 317:350-357; J. Clin. Endocrinol. Metab., (1988) 66:580-583; J. Clin. Invest., (1975) 68:975-969) 及び他の腎性合併症 (特許出願WO 95/21608) を含めた種々の異常に関連する。インスリン抵抗性及び関連する抗インスリン血症には、肥満、高血圧、アテローム硬化症及び2型真性糖尿病において寄与する役割があるという認識が現在増加している。インスリン抵抗性と肥満、高血圧及びアンキナとの関係は、中枢病原性リンク症候群-X (central pathogenic Syndrome-X) としてのインスリン抵抗性を有する症候群として開示されている。加えて、多嚢胞性卵巣症候群 (特許出願WO 95/07697)、乾癬 (特許出願WO 95/35108)、痴呆 (Behavioral Brain Research (1996) 75:1-11) 等も中枢病原性の特徴としてインスリン抵抗性を有する。

多数の分子欠損症がインスリン抵抗性に関連している。これらには、インスリン応答細胞の形質膜上のインスリン受容体の発現が減少すること、及び、インスリンがその受容体に結合した後、活性化されることになる、グルコース輸送及びグリコーゲン合成を含めたシグナルトランスダクション経路での変化が含まれる。

不完全なインスリンの作用は、非インスリン依存性真性糖尿病でのインスリン分泌の機能不全よりも重要であると考えられるので、これは、もっぱらインスリン放出の刺激に基礎をおく抗糖尿病治療の本質的な適合性について疑問を生じさせる最近、Takedaは、式 (II) の5-(4-アルコキシベンジル)-2, 4-チ

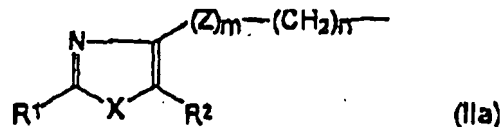
アゾリジンジオンの誘導体である化合物の新たな群を創出した (参照文献Chem.

Pharm. Bull. 1982, 30, 3580-3600)。式 (II) において、Vは置換又は無置換の二価芳香族基を表し、Uは種々の特許明細書に報告されている種々の基を表す。

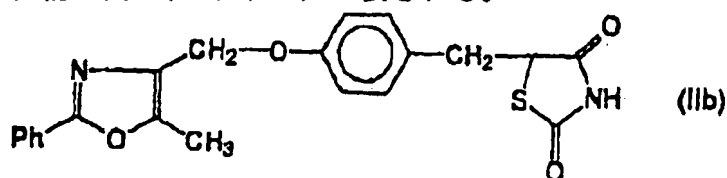


例として、Uは以下の基を表しうる。

(i)  $\text{R}^1$ が水素又は炭化水素残基若しくはヘテロ環残基(各々は置換されうる。)であり、 $\text{R}^2$ が水素又はヒドロキシルで置換されうる低級アルキルであり、Xが酸素又は硫黄原子であり、Zがヒドロキシル化されたメチレン又はカルボニルであり、mが0又は1であり、nが1~3の整数である式 (IIa) の基。これらの化合物は、欧州特許出願第0177353に開示されている。

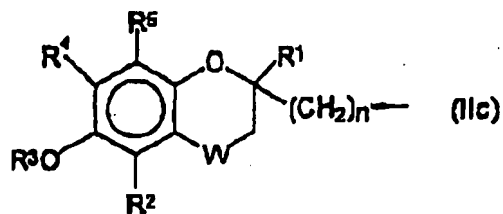


これらの化合物の例は、式 (IIb) で表される。

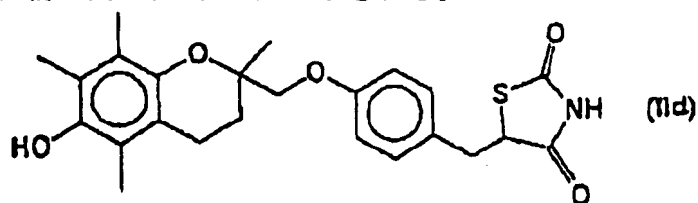


(ii)  $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ が同じであるか又は異なっており、各々水素又は $\text{C}_1-\text{C}_5$ アルキルを表し、 $\text{R}^3$ が水素、アシル基、( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) アルコキシカルボニル基又はアラルキルカルボニル基であり、 $\text{R}^4-\text{R}^5$ が同じであるか又は異なっており、各々水素、 $\text{C}_1-\text{C}_5$ アルキル又は $\text{C}_1-\text{C}_5$ アルコキシ又であるか、又は、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ が一緒になって $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルケンジオキシ基を表し、rが1、2、又は3であり、Wが $\text{CH}_2$ 、CO、 $\text{CHOR}^6$ 基(但し、 $\text{R}^6$ は、 $\text{R}^3$ に対して定義した項目又は基の何れか1つであり、 $\text{R}^3$ とは同じであっても異なってもよい。)を

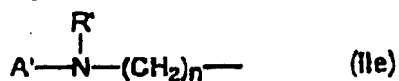
表す、式 (IIc) の基、これらの化合物は、欧州特許出願第 0 1 3 9 4 2 1 に開示されている。



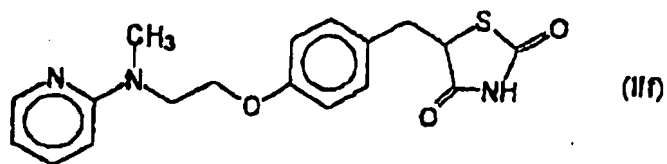
これらの化合物の例は、(IId) で示される。



iii) A<sup>1</sup>が置換又は無置換の芳香族ヘテロ環基を表し、R<sup>1</sup>が水素原子、アルキル基、アシル基、アラルキル基（但し、アリール部分は置換されるか、又は無置換でありうる。）、又は置換若しくは無置換アリール基を表し、nが2から6の範囲の整数を表す式 (IIe) の基。これらの化合物は、欧州特許出願第 0 3 0 6 2 2 8 に開示されている。

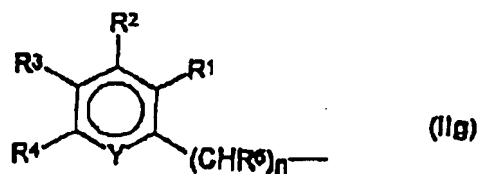


この化合物の例は、式 (IIIf) で表される。

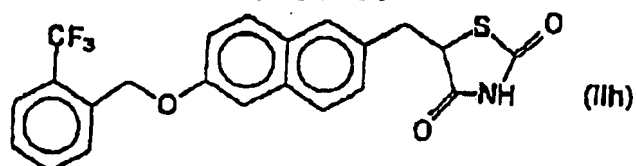


iv) YがN又はCR<sup>5</sup>を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が水素、ハロゲン、アルキル等を表し、R<sup>5</sup>が水素、アルキル、アリール等を表し、nが0から3の整数を表す式 (IIg) の基。これらの化合物は、欧州特許出願第 0 6 0 4 9 8 3 に開示されている。

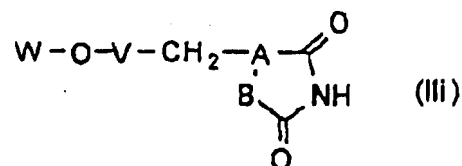




この化合物の例は、式 (IIh) で表される。



抗血糖上昇剤の更に他のクラスは、5-置換オキサゾリジン-2,4-ジオン及び2-置換-1,2,4-オキサゾリジン-3,5-ジオンであり、これは式 (III) で表されうる。



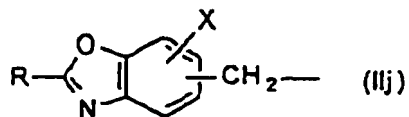
ここで、Vは置換又は無置換の二価のアリール又はヘテロアリール基を表

し、Wは種々の特許明細書に報告されている種々の基を表し、Aは窒素原子又はCH基を表し、Bは酸素原子である。

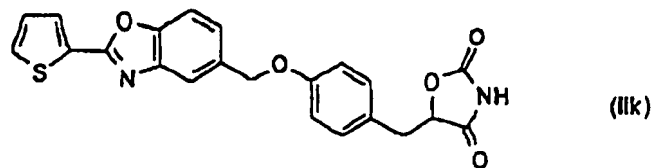
例として、Wは以下の基を表しうる。

v) Rが(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基、シクロアルキル基、フリル、チエニル、置換又は無置換フェニル基であり、Xが水素、メチル、メトキシ、クロロ又はフルオロである式 (IIj) の基。

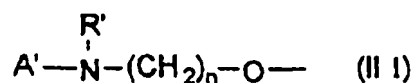
これらの化合物は、米国特許第5037842に開示されている。



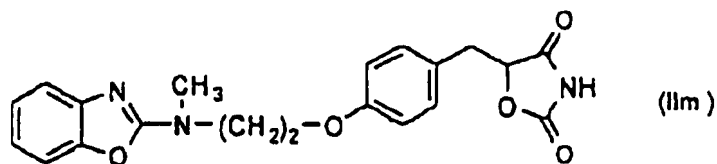
これらの化合物の例は、式 (IIk) で示される。



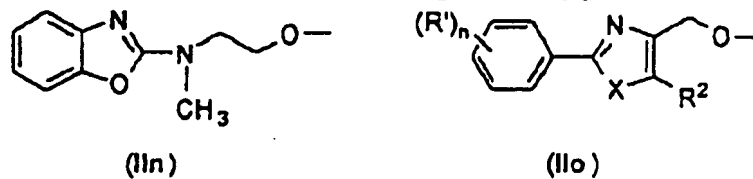
(vi)  $A^1$ が置換又は無置換芳香族ヘテロ環基を表し、 $R^1$ が水素原子、アルキル基、アシル基、アラルキル基（但し、アリール部分は、置換又は無置換、又は置換又は無置換アリール基でありうる。）を表し、 $n$ は2からの範囲の整数を表す式 (II l) の基。これらの化合物は、特許出願WO 92/02520に開示されている。



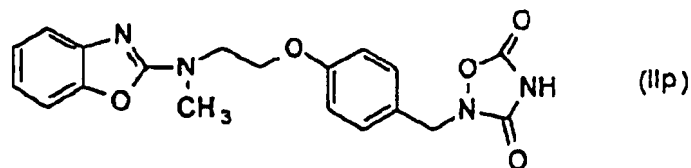
これらの化合物の例は、式 (II m) で示される。



(vii)  $R^1$ が水素、 $(C_1 - C_8)$  アルキル、 $(C_1 - C_8)$  アルコキシ、トリフルオロアルコキシ、ハロゲン又はトリフルオロメチル基であり、 $R^2$ が水素又はメチルであり、 $X$ が酸素又は硫黄である式 (II n) 及び (II o) の基。これらの化合物は、米国特許第5480486に開示されている。



これらの化合物の例は、式 (II p) に示される。



これまでに参照した上記公知の抗糖尿病化合物-の幾つかは、骨髄機能低下、肝臓及び心臓毒性を有し、強さが穏和であり、従って、糖尿病を治療し、制御するためにこれらを恒常的に使用することは制限され、禁止されることになる。

#### 発明の概要

相対的に低い投与量でより強力であり、より低い毒性でよりよい効果を有するII型糖尿病〔非インスリン依存性真性糖尿病 (NIDDM)〕の治療のための新規な化合物を開発する目的で、我々は、安全性及びよりよい効果を有することを具体化する方向に我々の研究の努力を集中し、これにより、先に定義した一般式 (I) を有する新規なアゾリジンジオン誘導体の開発に至った

従って、本発明の主目的は、新規なアゾリジンジオン誘導体、これらの互変異性型、これらの立体異性体、これらの多形体、これらの薬学的に許容しうる塩、これらの薬学的許容しうる溶媒和化合物及びこれら又はこれらの混合物を含有する薬学的組成物を提供することである。

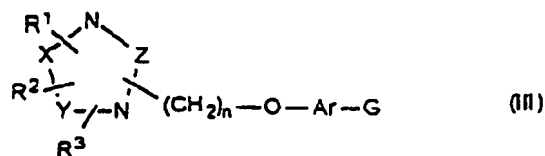
本発明の他の目的は、活性が高められており、毒性効果がないか又は毒性効果が低下されている、新規なアゾリジンジオン誘導体、これらの互変異性型、これらの立体異性体、これらの多形体、これらの薬学的に許容しうる塩、これらの薬学的に許容しうる溶媒和化合物及びこれら又はこれらの混合物を含有する薬学的組成物を提供することである。

本発明の更に他の目的は、先に定義した式 (I) の新規なアゾリジンジオン、これらの互変異性型、これらの立体異性本、これらの多形体、これらの薬学的許容しうる塩及びこれらの薬学的に許容しうる溶媒和化合物の製造方法を提供することである。

本発明の更に他の目的は、一般式 (I) の化合物、これらの互変異性体、これらの立体異性体、これらの多形体、これらの塩、溶媒和化合物又はこれらの混合物を、

適切な単体、溶媒、希釈剤及びこのような組成物を調製するのに通常使用される他の媒体と組み合わせて含有する薬学的組成物を提供することである。

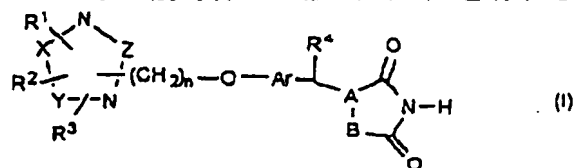
本発明の更に他の目的は、式 (III) の新規な中間体の調製方法を提供することである。



但し、Gは $-\text{CHO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NHOH}$ 、 $-\text{OH}_2\text{NHOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{OH})\text{CONH}_2$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{J})-\text{COOR}$  (ここで、Jはヒドロキシ基、塩素、臭素又はヨウ素のようなハロゲン原子を表し、RはH又はメチル、エチル、又はプロピルのような低級アルキル基を表す。)を表す。X、Y、Z、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、n及びArは式 (I) で定義した通りである。

#### 発明の詳細な説明

本発明のアゾリジン誘導体は一般式 (I) を有する。



上記式 (I) において、X、Y又はZの1つが $\text{C}=\text{O}$ 又は $\text{C}=\text{S}$ を表し、X、Y及びZの残りが $\text{C}=\text{N}$ 又は $\text{C}=\text{C}$ を表わす。 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ はX、Y若しくはZ上、又は窒素原子上の基であり、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は同じであっても、又は異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ又はニトロ、又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオア

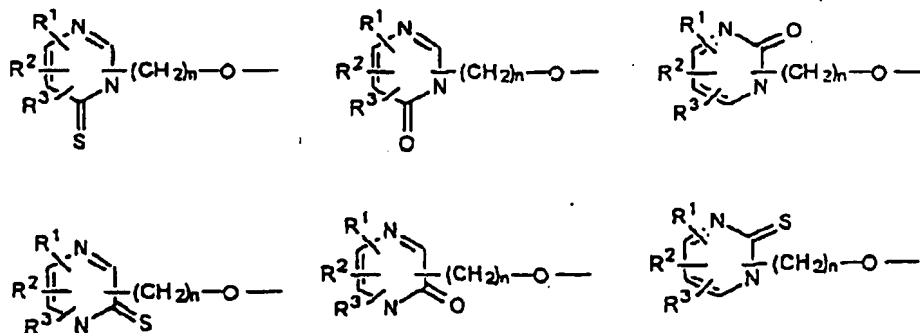
ルキル基、カルボン酸若しくはその誘導体、又はスルホン酸若しくはその誘導体から選択される任意に置換された基を表すが、但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 又は $R^3$ が窒素原子上にある場合、これは水素、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸又はスルホン酸基を表さないという条件が付く。又は $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ の何れか2つは、これらが結合している隣接した原子と一緒に1以上の二重結合を有する4から7の原子の置換又は無置換環状構造を形成することもでき、該環状構造は炭素環式であってもよく、又は酸素、窒素及び硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含有していてもよい。 $R^1$ 、 $R^2$ 又は $R^3$ を表す基が置換される場合、該置換基は、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ を表しうるのと同じ基、例えばヒドロキシ、ハロゲン、又はニトロ、又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸若しくはその誘導体、又はスルホン酸若しくはその誘導体から選択される。式(1)で $-(CH_2)_n-O-$ (但し、 $n$ は1~4の範囲の整数である。)により表される結合基は、窒素原子を介して、又は $X$ 、 $Y$ 若しくは $Z$ を介して結合されうる。 $Ar$ は、任意に置換された二価の芳香族又はヘテロ環基を表す。 $R^4$ は水素原子、ハロゲン又は低級アルキル基を表すか、又は隣接基 $A$ と一緒に結合を形成する。 $A$ は窒素原子又は $CR^5$ 基(但し $R^5$ は水素、ハロゲン、又は、メチル、エチル、プロピル等のような低級アルキル基を表すか、又は $R^5$ は $R^4$ と一緒に結合を形成する。)を表す。 $B$ は、 $A$ が $CR^5$ である場合、酸素原子又は硫黄原子を表し、 $B$ は、 $A$ が窒素原子である場合、酸素原子を表す。

式(1)で $X$ 、 $Y$ 及び $Z$ を含有する環構造を形成する $X$ 、 $Y$ 及び $Z$ の適切な組合せは、以下の表で表される。

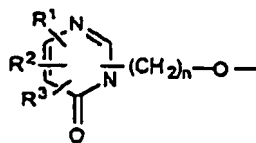
S.No.	X	Y	Z
1.	$C=O$ 又は $C=S$	$=C$	$C=C$
2.	$C=O$ 又は $C=S$	$C=C$	$=C$
3.	$=C$	$C=O$ 又は $C=S$	$C=C$
4.	$=C$	$C=C$	$C=O$ 又は $C=S$
5.	$C=C$	$C=O$ 又は $C=S$	$=C$
6.	$C=C$	$=C$	$C=O$ 又は $C=S$

X、Y又はZの少なくとも1つが $C=C$ であることが好ましい。

X又はYの1が $C=O$ であることが好ましい。X、Y及びZを含有する適切な環構造には、以下のものが含まれる。



好ましい環構造は、以下のものである。



$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ 基がX、Y、及びZに結合されている場合、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、水素、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素のようなハロゲン原子；ヒドロキシ、ニトロ；置換又は無置換（ $C_1-C_{12}$ ）アルキル基、特に直鎖又は分岐した（ $C_1-C_6$ ）アルキル基、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル等；シクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等；シクロアルコキシ基、例えば

シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等；アリール基、例えばフェニル又はナフチル、であって、該アリール基が置換されているもの：アラルキル、例えばベンジル又はフェネチル、であって、該アラルキル基が置換されうるもの：ヘテロアリール基、例えばピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾフラニル等、であって、該ヘテロアリール基が置換されうるもの：ヘテロサイクリル基、例えばアジリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル等、であって、該ヘテロサイクリル基が置換されうるもの：アリールオキシ、例えばフェノキシ、ナフチルオキシ、であって、該アリールオキシ基が置換されうるもの：アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル又はエトキシカルボニル；アリールオキシカルボニル、例えば任意に置換されたフェノキシカルボニル；アリールアミノ基、例えば  $\text{HNC}_6\text{H}_5$ ；アミノ基：アミノ ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) アルキル；ヒドロキシ ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) アルキル；( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) アルコキシチオ ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) アルキル；( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) アルキルチオ；アシル基、例えばアセチル、プロピオニル又はベンゾイル、であって、該アシル基が置換されうるもの：アシルアミノ基、例えば  $\text{NHCOCH}_3$ 、 $\text{NHCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $\text{NHCOCH}_2\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $\text{NHCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、アラルコキシカルボニルアミノ基、例えば  $\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、アルコキシカルボニルアミノ基、例えば  $\text{NHCOOCH}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{NHCOOCH}_3$  等；カルボン酸若しくはその誘導体、例えば  $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHMe}$ 、 $\text{CONMe}_2$ 、 $\text{CONHEt}$ 、 $\text{CONEt}_2$ 、 $\text{CONHPh}$  等、であって、該カルボン酸誘導体が置換されうるもののようなアミド：アシルオキシ基、例えば  $\text{OCOMe}$ 、 $\text{OCOE t}$ 、 $\text{OCOPh}$  等、であって、任意に置換されるもの：スルホン酸若しくはその誘導体、例えば  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NHMe}$ 、 $\text{SO}_2\text{NMe}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NHCF}_3$  等、であって、該スルホン酸誘導体が置換されうるものから選択される。

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  で表されうる好ましい基の全ては、置換されうるか、又無置換でありうる。

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  又は  $\text{R}^3$  が窒素原子に置換されている場合、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  は、( $\text{C}_1-\text{C}_{12}$ ) アルキル基、特に直鎖若しくは分岐した ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) アルキル基、例

例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-

ブチル基等：シクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等；アリール基、例えばフェニル若しくはナフチル；アラルキル基、例えばベンジル若しくはフェネチル；ヘテロアリール基、例えばピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル等；ヘテロサイクリル基、例えばアジリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル等；アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル又はエトキシカルボニル；アリールオキシカルボニル、例えばフェノキシカルボニル；アミノ（ $C_1-C_6$ ）アルキル；ヒドロキシ（ $C_1-C_6$ ）アルキル；チオ（ $C_1-C_6$ ）アルキル；又はアシル基、例えばアセチル、プロピオニル、ベンゾイル等から選択されることが好ましい。

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ を表しうる好ましい基の全ては置換されうるか、又は無置換でありうる。

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ によって表される基が置換される場合、該置換基は $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ を表すこれらの基と同じ基から選択され、これらは、ハロゲン、ヒドロキシ、又はニトロ、又は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸若しくはその誘導体、又はスルホン酸若しくはその誘導から選択されうる。

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ の何れか2つが結合した隣接原子と一緒にあって、これらにより形成された適切な環構造には、1以上の二重結合を含有しうる置換又は無置換の4～7員環構造が含まれ、該環構造は炭素環式であるが、又は窒素、酸素及び硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を任意に含有しうる。環構造の例は、フェニル、ナフチル、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、アザシクロブテニル、イソオキサゾリル、



アゼピニル、ピリジル、ピリダジル、ピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフェニル、テトラヒドロナフチル等である。環構造上の置換基は、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ の置換基と同じ基から選択されうる。可能な置換

基の例は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシ、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、カルボン酸若しくはその誘導体、又はスルホン酸若しくはその誘導体である。

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ 基が水素；ハロゲン原子、例えばフッ素、塩素、臭素、又はヨウ素；アルキル基、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル又は $n$ -ブチル；シクロアルキル基、例えばシクロプロピル；アリール基、例えばフェニル；又はアラルキル基、例えばベンジルを表すことがより好ましい。

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ で表される基が置換される場合、該置換基はハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、及びハロシクロアルコキシ（但し、ハロゲン原子は、好ましくはフッ素原子である。）から選択される。

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ の何れが2つが結合した隣接原子と一緒にあって、これらにより形成される環構造は置換されうるか、又は無置換でありうる。これらの環構造が置換される場合、該置換基はハロゲン、低級アルキル基、例えばメチル若しくはエチル；トリフルオロメチル；フルオロメチル；ジフルオロメチル；及びアルコキシ基、例えばメトキシ、トリフルオロメトキシ、フルオロメトキシ及びジフルオロメトキシから選択されることが好ましい。

結合基— $(CH_2)_n-O-$ は、窒素原子を介して、又はX、Y又はZを介して結合されうる。整数 $n$ は、1から4の範囲であり得、好ましくは $n$ は1又は2である。結合基は、窒素原子を介して、又はZ（Zは $=C$ を表す。）を介して結合されることが好ましい。

$Ar$ によって表される基は、置換又は無置換の二価のフェニレン、ナフチレン

、ピリジル、キノリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾピラニル、インドリル、インドリニル、アザインドリル、アザインドリニル、ピラゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル等であることが好ましい。A<sub>r</sub>によって表される基上の置換基は、直鎖又は分岐した(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルコキシ、ハロゲン、アシル、アミノ、アシルアミノ、チオ、又はカルボン酸又はス

ルホン酸又はこれらの誘導体から選択されうる。

A<sub>r</sub>が置換又は無置換の二価のフェニレン、ナフチレン、ベンゾフリル、インドリニル、キノリニル、アザインドリル、アザインドリニル、ベンゾチアゾリル又はベンズオキサゾリルを表すことがより好ましい。

A<sub>r</sub>が二価のフェニレン又はナフチレンにより表され、これらがメチル、ハロメチル、メトキシ又はハロメトキシ基で任意に置換されうることが更に好ましい。

適切なR<sup>4</sup>には、水素：低級アルキル基、例えばメチル、エチル又はプロピル：ハロゲン原子、例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素が含まれるが、又はR<sup>4</sup>はAと一緒に結合を表す。

適切なA基には、窒素又はCR<sup>5</sup>基(R<sup>5</sup>は水素原子、ハロゲン、低級アルキル基でありうるか、又はR<sup>4</sup>と一緒に結合を形成する。)が含まれる。

適切なB基には、O又はSから選択されるヘテロ原子が含まれるが、AがCR<sup>5</sup>である場合、Bは硫黄又は酸素から選択され、Aが窒素である場合、Bに酸素を表すという条件が付く。

A及びBを含有する適切な環構造には2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル、2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル、3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-2-イル基が含まれる。A及びBを含有する好ましい環構造には、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル及び2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基が含まれる。

A及びBを含有する環構造が2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基であることがより好ましい。

本発明の一部を形成する薬学的に許容しうる塩には、アゾリジンジオン部分の塩、例えばLi、Na、及びK塩のようなアルカリ金属塩、Ca及びMg塩のようなアルカリ土類金属塩、有機塩基、例えばリジン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン等の塩、アンモニウム若しくは置換アンモニウム塩、適切であれば、カルボキシ基の塩、例えばアルミニウム、アルカリ金属塩：アルカリ土類金属塩、アンモニウム若しくは置換アンモニウム塩が含まれる。塩には、酸付加塩が含まれ、これらは硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、ハイドロハライド、アセテート、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、パルモ

エート、メタンスルホネート、ベンゾエート、サリシレート、ヒドロキシナフトエート、ベンゼンスルホネート、アスコルベート、グリセロホスフェート、ケトグルタレート等である酸付加塩が包含されうる。薬学的に許容しうる溶媒和化合物は水和物であり、アルコールのような結晶化の他の溶媒を含有しうる。

本発明に従った特に有用な化合物には以下のものが含まれる。

5-[4-[2-[2,4-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ヒリミジニル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-ブチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-エチル-4-フェニル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジ

オン及びその塩、

5- [4- [ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩及びその多形体、

5- [4- [ [3-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5- [4- [2- [2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5- [4- [2- [2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5- [4- [2- [6, 7-ジメトキシ-2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5- [4- [2- [2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] オキサゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5- [4- [2- [4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] オキサゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5- [4- [ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] オキサゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

2- [4- [2- [2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] -1, 2, 4-オキサジアゾリン-3, 5-ジオン及びその塩、

2- [4- [2- [4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] -1, 2, 4-オキサジア

ゾリジン-3, 5-ジオン及びその塩、

2-[4-[ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] 1, 2, 4-オキサジアゾリジン-3, 5-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2, 4-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-エチル-4-フェニル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

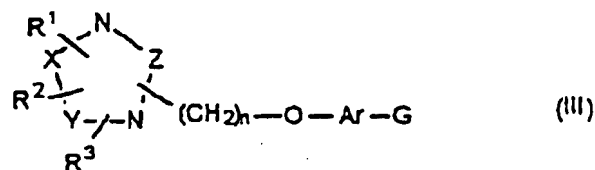
5-[4-[ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[ [3-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

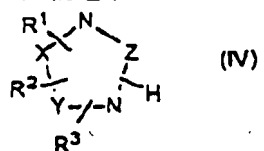
5-[4-[2-[2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] -3-メトキシフェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、



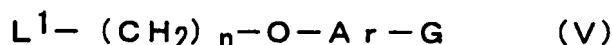
但し、X、Y、Z、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及び $n$ は先に定義した通りであり、 $(\text{CH}_2)_n - \text{O} - \text{リンカー}$ は窒素原子に結合され、Gは $-\text{CHO}$ 又は $\text{NO}_2$ 基を表す。

この方法は、一般式 (IV) の化合物を、



但し、X、Y、Z、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は先に定義した通りであり、H原子は環の窒素原子の1つに結合される。

一般式 (V) の化合物と反応する。



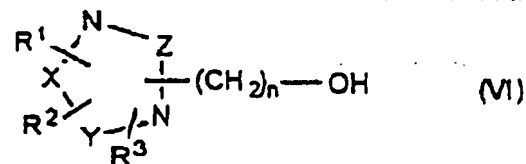
但し、Ar及び $n$ は先に定義した通りであり、 $\text{L}^1$ はCl、Br、Iのようなハロゲン原子、又はメタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、p-トルエンスルホネート等のような脱離基であり、Gは $\text{CHO}$ 、又は $\text{NO}_2$ 、基を表す。

一般式 (III) の化合物を得るための一般式 (IV) の化合物と一般式 (V) の化合物との反応は、DMSO、DMF、DME、THF、ジオキサン、エーテル等、又はこれらの組合せのような溶媒の存在下で行われうる。反応は、 $\text{N}_2$ 、Ar、Heのような不活性ガスを用いることにより維持されうる不活性雰囲気下で行われうる。反応は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ、炭酸ナトリウム

ム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属カーボネート：水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物：n-ブチルリチウムのような有機

金属塩基、ソーダミドのようなアルカリ金属アミド又はこれらの混合物の存在下で行われる。塩基の量は、式 (IV) の化合物の量を基準にして 1 から 5 等量の範囲、好ましくは 1 から 3 等量の範囲の塩基の量でありうる。式 (IV) の化合物の量を基にして 1 から 3 等量の、臭化リチウムのようなアルカリ金属ハロゲン化物を添加剤として加えてもよい。反応は、 $0^{\circ}\text{C}$  から  $150^{\circ}\text{C}$  の範囲の温度、好ましくは  $15^{\circ}\text{C}$  から  $100^{\circ}\text{C}$  の範囲の温度で行われうる。反応時間は、0.25 から 24 時間、好ましくは 0.25 から 6 時間の範囲でありうる。

本発明の他の態様では、G が CHO 又は  $\text{NO}_2$  基である先に定義され、得られた一般式 (III) の新規な中間体は、一般式 (VI) の化合物を、



但し、X、Y、Z、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  及び n は先に定義した通りである。

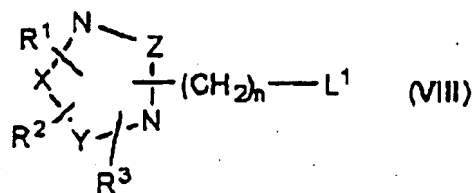
一般式 (VII) の化合物と反応することにより製造することができる。



但し、 $\text{L}^2$  はハロゲン原子であり、G は CHO 又は  $\text{NO}_2$  基であり、Ar は先に定義した通りである。

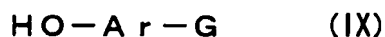
式 (III) の化合物を得るたの式 (VI) の化合物と式 (VII) の化合物との反応は、THF、DMF、DMSO、DME 等のような溶媒の存在下で行われうる。不活性雰囲気、 $\text{N}_2$ 、Ar 又は He のような不活性ガスにより維持しうる。反応は、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、NaH のような塩基存在下で行われる。反応温度は、 $20^{\circ}\text{C}$  から  $150^{\circ}\text{C}$  の範囲、好ましくは  $30$  から  $100^{\circ}\text{C}$  の範囲の温度でありうる反応時間は、1 から 24 時間、好ましくは 2 から 6 時間でありうる。

本発明の他の態様では、G が CHO 又は  $\text{NO}_2$  基である一般式 (III) の新規な中間体は、一般式 (VIII) の化合物を、



但し、X、Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、n及びL<sup>1</sup>は先に定義した通りである。

一般式 (IX) の化合物と反応することにより製造されうる。



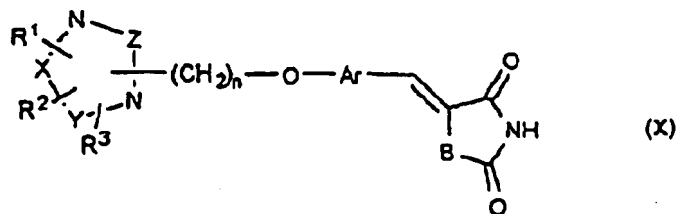
但し、GはCHO又はNO<sub>2</sub>基であり、Arは先に定義した通りである。

式 (III) の化合物を得るための式 (VIII) の化合物と式 (IX) の化合物との反応は、THF、DMF、DMSO、DME等又はこれらの混合物のような溶媒の存在下で行われうる。反応は、N<sub>2</sub>、Ar、又はHeのような不活性ガスを用いて維持されうる不活性雰囲気で行われうる。反応は、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、又はNaH又はこれらの混合物のような塩基の存在下で行われうる。反応温度は20℃～120℃の範囲、好ましくは30℃～100℃の範囲の温度でありうる。反応時間は、1から2時間、好ましくは2から6時間の範囲でありうる。

本発明は、一般式 (I) の新規なアゾリジンジオン誘導体、これららの互変異性型、これららの立体異性体、これららの多形体、これら薬学的に許容しうる塩及びこれららの薬学的に許容しうる溶媒和化合物であって、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、Y、Z、n及びArは先に定義した通りであり、AはCR<sup>5</sup>（但し、R<sup>5</sup>はR<sup>4</sup>と一緒になって結合を表す。）を表し、Bは硫黄又は酸素原子を表すもの、及び、式 (I) の化合物であって、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が水素を表し、全ての記号が先に定義した通りである化合物の製造方法を提供する。この方法は、

GがCHO基を表す先に得れた一般式 (III) の新規な中間体を、2，4-チアゾリジンジオン又は2，4-オキサゾリジンジオンと反応し、従来の方法によって反応中に形成される水を除去し、一般式 (X) の化合物を得ることを具備する。

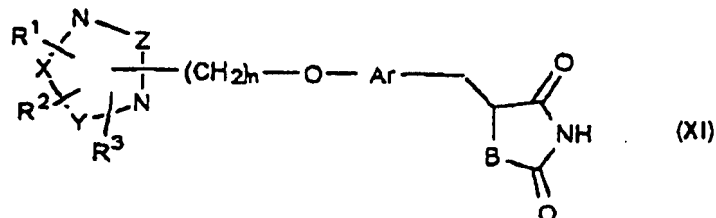




但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $n$  及び  $Ar$  は先に定義した通りであり、 $B$  は硫黄又は酸素を表す。

$B$  が硫黄又は酸素原子をそれぞれ表す一般式 (X) の化合物を得るための、 $G$  が  $CHO$  基である一般式 (III) の化合物と、2, 4-チアゾリジンジオン又は2, 4-オキサゾリジンジオンとの間の反応は、酢酸ナトリウムの存在下、溶媒なし (neat)、又はベンゼン、トルエン、メトキシエタノール又はこれらの混合物のような溶媒の存在下で行われる。反応温度は、使用される溶媒に依存して  $80^{\circ}C$  から  $140^{\circ}C$  の範囲、又は、反応が酢酸ナトリウムの存在下、溶媒なしで行われる場合には、 $80^{\circ}C$  から  $180^{\circ}C$  の範囲でありうる。ピペリジニウムアセテート若しくはベンゾエート、酢酸アトリウム又は触媒の混合物のような適切な触媒も使用しうる。酢酸ナトリウムを溶媒の存在下で使用するができるが、酢酸ナトリウムは溶媒なしで使用するが好ましい。反応で生成した水は、例えば、ディーンスターク (Dean Stark) 水分離器を用いて、又はモレキュラーシーブのような水を吸収する試薬を用いて除去されうる。オキサノリジン-2-オキソ-4-チオンを、2, 4-オキサゾリジンジオンの代わりに使用することができる。しかし、チオ基を、過酸化水素又は過酸、例えば  $mCPBA$  のような試薬を用いて酸化することによりオキソ基に変換する必要がある。

上述の方法で得られた一般式 (X) の化合物を公知の方法により還元し、一般式 (XI) の化合物を得る。



但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $n$  及び  $Ar$  は先に定義した通りであ

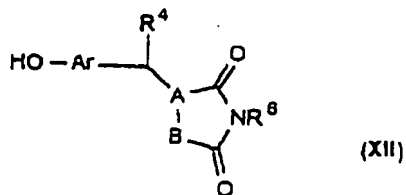
り、Bは硫黄又は酸素原子を表す。

一般式 (XI) の化合物は、 $R^4$ が水素であり、Aが $CR^5$ （但し、 $R^5$ は水素である。）であり、他の記号が先に定義した通りである一般式 (I) の化合物を表す。

一般式 (XI) の化合物を与える式 (X) の化合物の還元は、水素ガス及びPd/C、Rh/C、Pt/C等のような触媒の存在下で行われる。触媒の混合物を使用してもよい。反応はまた、ジオキサン、酢酸、酢酸エチル等のような溶媒の存在下で行われうる。大気圧と80psiの間の圧力を使用しうる。触媒は、5～10%Pd/Cであり、使用される触媒の量は50～300%w/wの範囲でありうる。反応はまた、メタノール中のマグネシウム又はメタノール中のナトリウムアマルガムのような金属溶媒還元を使用することにより行われうる。

上記で得られた一般式 (XI) の化合物を、従来の方法によりその薬学的に許容しうる塩、又はその薬学的に許容しうる溶媒和化合物へ変換する。

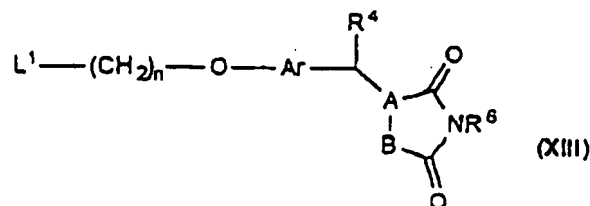
本発明の他の態様では、一般式 (I) の化合物はまた、先に定義した一般式 (VIII) の化合物を一般式 (XII) の化合物と反応することにより製造されうる。



但し、 $R^4$ 、A、B及びArは先に定義した通りであり、 $R^6$ は水素又は反応の後に除去される窒素保護基である。

式 (I) の化合物を得るための式 (VIII) の化合物と式 (XII) の化合物反応は、THF、DMF、DMSO、DME等又はこれらの混合物のような溶媒の存在下で行われうる。反応は、 $N_2$ 、Ar又はHeのような不活性ガスを用いて維持される不活性雰囲気下で行われうる。反応は、 $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 又はNaH、又はこれらの混合物のような塩基の存在下で行われうる。反応温度は、20°C～120°Cの範囲、好ましくは30°C～80°Cの範囲の温度である。反応時間は、1～12時間、好ましくは2から6時間の範囲である。

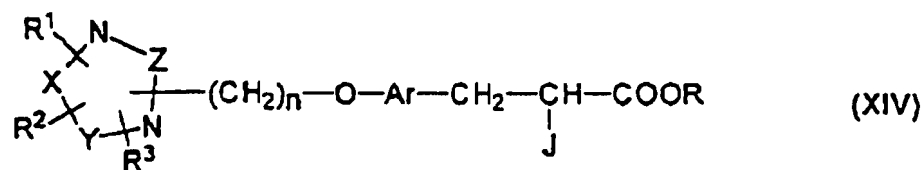
本発明の更に他の態様では、 $-(CH_2)_n-O-$ リンカーが、窒素原子に結合されている一般式 (I) の化合物は、先に得られた一般式 (IV) の化合物を一般式 (XIII) の化合物と反応し、 $R^6$  が窒素保護基である場合、保護基を除去することによる製造することができる。



但し、 $L^1$ 、 $n$ 、 $Ar$ 、 $A$ 、 $B$ 、 $R^4$  及び  $R^6$  は先に定義した通りである。

一般式 (I) の化合物を得るための式 (IV) の化合物と一般式 (XIII) の化合物との反応は、THF、DMF、DMSO、DME 等、又はこれらの混合物のような溶媒の存在下で行われる。反応は、 $N_2$ 、 $Ar$  又は  $He$  のような不活性ガスを用いて維持される不活性雰囲気で行われうる。反応は、水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウムのようなアルカリ；炭酸ナトリウム、又は炭酸カリウムのようなアルカリ金属カーボネート；水素化ナトリウムのようなアルカリ金属ハライド； $n$ -ブチルリチウムのような有機金属塩基；ソーダミドのようなアルカリ金属アミド、又はこれらの混合物のような塩基の存在下で行われる。複数の溶媒及び塩基を使用しうる。塩基の量は、1 から 5 等量、好ましくは 1 から 3 等量の範囲でありうる。1 から 3 等量の臭化リチウムのようなアルカリ金属ハロゲン化物を添加剤として使用してもよい。反応温度は、 $0^\circ C$  から  $120^\circ C$  の範囲、好ましくは  $20^\circ C \sim 100^\circ C$  の範囲の温度でありうる。反応時間は、0.5 から 24 時間、好ましくは 0.5 から 6 時間の範囲でありうる。

本発明の更に他の態様では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $n$  及び  $Ar$  が先に定義した通りであり、 $R^4$  が水素であり、 $A$  が  $CH$  であり、 $B$  が  $S$  又は  $O$  を表す一般式 (I) の化合物は、一般式 (XIV) の化合物と、



但し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{Y}$ 、 $\text{Z}$ 、 $n$ 及び $\text{Ar}$ は先に定義した通りであり、 $\text{J}$ は塩素、臭素又はヨウ素のようなハロゲン原子、又はヒドロキシ基であり、 $\text{R}$ は低級アルキル基である。

$\text{J}$ が $\text{OH}$ 基である場合には尿素と、 $\text{J}$ がハロゲンである場合にはチオ尿素と反応し、次いで酸で処理すること製造することができる。

一般式 (XIV) の化合物と尿素又はチオ尿素との反応は、通常、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシブタノール、のようなアルコール性溶媒、又は $\text{DMSO}$ 又はスルホランの存在下で行われる。反応は、 $20^\circ\text{C}$ と使用される溶媒の還流温度の間の範囲での温度で行われうる。 $\text{NaOAc}$ 、 $\text{KOAc}$ 、 $\text{NaOMe}$ 、 $\text{NaOEt}$ 等のような塩基を使用しうる。通常、引き続いて、 $20^\circ\text{C}$ から $100^\circ\text{C}$ で反応物を塩酸のような鉱酸と処理する。

$\text{J}$ がヒドロキシ基である一般式 (XIV) の化合物は、 $\text{J}$ がハロゲン原子である一般式 (XIV) の化合物を、 $20^\circ\text{C}$ から $100^\circ\text{C}$ の範囲の温度で水性アルカリを用いて加水分解し、次いで従来の方法により加水分解された酸基をエステル化することによって製造される。

$\text{J}$ が $\text{OH}$ 基である一般式 (XIV) の化合物はまた、水の存在下でホルムアミドと反応することにより製造されうる。ハロ化合物 (XIV) の $1\text{mmol}$ に対して、この反応で使用されるホルムアミドの量は、 $0.5$ から $1\text{mL}$ の範囲であり、使用される水は、 $20\mu\text{L}$ から $0.1\text{mL}$ の範囲で使用される。反応は、 $1$ から $8$ 時間の範囲の間に渡って、 $80^\circ\text{C}$ から $180^\circ\text{C}$ 、好ましくは $120^\circ\text{C}$ から $150^\circ\text{C}$ の範囲の温度で行われる。

$\text{J}$ がハロゲン原子である一般式 (XIV) の化合物は、アルカリ金属亜硝酸塩を用いて一般式 (XV) のアミノ化合物をジアゾ化し、

うな還元剤を用い、従

来の条件を使用して還元し、一般式 (XVI) の化合物を得る。

次に、一般式 (XVI) の化合物をハロカルボニルイソシアネート又はアルコキシカルボニルイソシアネートと反応し、一般式 (I) の化合物を得るか、又は  $\text{KOCN}$  と反応し、 $\text{G}$  が  $\text{CH}_2\text{N}(\text{OH})\text{CONH}_2$  である一般式 (III) の化合物を得、次いでハロ蟻酸アルキルのようなカルボニル化剤で処理し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{Y}$ 、 $\text{Z}$ 、 $n$  及び  $\text{Ar}$  が先に定義した通りであり、 $\text{A}$  が窒素原子を表し、 $\text{B}$  が酸素原子を表す一般式 (I) の化合物を得る。

一般式 (XVI) の化合物と、クロロカルボニルイソシアネートのようなハロカルボニルイソシアネート、又はエトキシカルボニルイソシアネートのようなアルコキシカルボニルイソシアネートとの反応は、 $\text{THF}$ 、ジオキサン等のような不活性溶媒中、 $-15^\circ\text{C}$  から  $50^\circ\text{C}$  の範囲の温度で行われうる。反応は、反応で用いられる基質に依存して 0.5 から 12 時間行われる。

この他には、一般式 (XVI) の化合物は、酢酸のような有機酸中の過剰の  $\text{KOCN}$  で処理されうる。水を反応で使用しうる。反応は、 $20^\circ\text{C}$  から  $120^\circ\text{C}$  の範囲の温度で行われうる。反応で単離された生成物を、1 から 10 等量の、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のようなアルカリの存在下、クロロ蟻酸エチルのようなクロロ蟻酸アルキルで更に処理し、全ての記号が再起定義した通りであり、 $\text{A}$  が窒素原子を表し、 $\text{B}$  が酸素原子を表す一般式 (I) の化合物を得る。

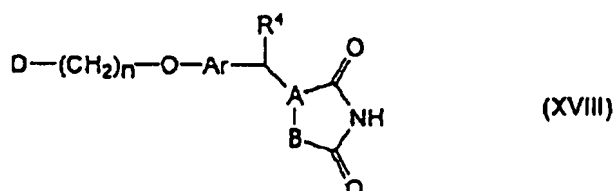
本発明の更に他の態様では、リンカー  $(\text{CH}_2)_n\text{O}$  が  $\text{Z}$  ( $\text{Z}$  は  $=\text{C}$  を表す。) を介して結合され、他の全ての記号が先に定義した通りである一般式 (I) の化合物は、一般式 (XVII) の化合物を、



但し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  は先に定義した通りであり、 $\text{X}$  は  $\text{C}=\text{O}$  又は  $\text{C}=\text{S}$

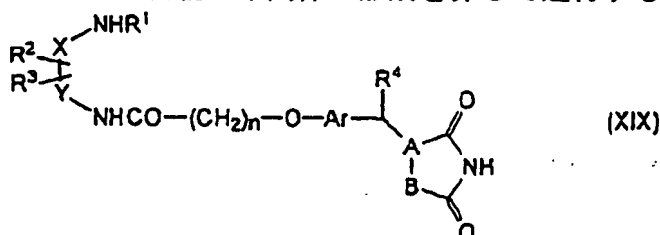
を表し、YはC=Cを表すか、又は、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>がYと一緒に先先に定義したような環構造を形成する場合、XはC=O又はC=Sを表し、YはC=Cを表し、R<sup>1</sup>は先に定義した通りである。

一般式 (XVIII) の化合物と反応することによって製造されうる。



但し、Ar、R<sup>4</sup>、A、B及びnは先に定義した通りであり、Dは-CN : -C(OR<sup>7</sup>)<sub>3</sub> (但し、R<sup>7</sup>は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルである。) : -C(=O)-R<sup>8</sup> (但し、R<sup>8</sup>は-OH、Cl、Br、I、-NH<sub>2</sub>、-NHR、ORであって、Rがメチル、エチル、プロピル等のような低級アルキル基であるものから選択されうるか、又はR<sup>8</sup>はO-(C=O)-R<sup>9</sup>であって、R<sup>9</sup>はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル等のような直鎖又は分岐した(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)、アルキル基、2,4-ジクロロフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル基である。)でありうる。

反応は一般式 (XIX) の化合物の中間体の形成を介して進行する。



但し、全ての記号R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、A、B、Ar及びnは先に定義した通りである。

式 (XIX) のX-NHR<sup>1</sup>基はまた、エステル基(XOR)のアミド化又はCN基(CN基がX-NHR<sup>1</sup>の代わりに存在する場合の化合物で)の部分加水分解のような従来の方法で生成される。

一般式 (I) の化合物を得るための、一般式 (XVII) の化合物と一般式 (XVII

1) の化合物との反応は、溶媒なしで行われるか、又はキシレン、トルエン、THF、ジオキサン、酢酸、DMF、DMSO等、又はこれらの混合物のような溶媒の存在下で行われうる。反応は、N<sub>2</sub>、Ar又はHeのような不活性ガスを用い提示されうる不活性雰囲気で行われる。反応は、50から200℃の範囲の温度、好ましくは60℃から180℃の範囲の温度で行われうる。反応は、塩基又は酸の存在下、

又は非存在下で行われうる。塩基又は酸の性質は、重要ではない、このような塩基の例には、ピリジン、ルチジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のような有機塩基、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>のような金属カーボネートが含まれる酸の例には、AcOH、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>COOH酪酸、p-トルニンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等のような有機酸、HCl、HBr等のような鉱酸が含まれる。反応時間は、0.25から48時間、好ましくは0.50から18時間の範囲でありうる。

この他には、式(XIX)の新規な中間体を単離でき、次に環化して式(I)の化合物を得る。

式(XIX)の化合物を得るための式(XVII)の化合物と式(XVIII)の化合物の反応は、溶媒なし、又は、キシレン、トルエン、ジオキサン、DMF、DMSO、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、CHCl<sub>3</sub>、ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl等のようなハロゲン化炭化水素、又はこれらの混合物のような溶媒の存在下で行われうる。反応は、塩基又は酸の存在下で又は非存在下で行われうる。塩基又は酸の性質は重要ではない。このような塩基の例には、ピリジン、ルチジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のような有機塩基が含まれる。この反応で使用される酸の例には、CH<sub>3</sub>COOH、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>COOH、酪酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルニンスルホン酸等が含まれる。反応は、N<sub>2</sub>、Ar又はHeのような不活性ガスを用いて維持されうる不活性雰囲気で行われうる反応に、25℃から180℃の範囲、好ましくは25℃から100℃の範囲の温度で行われうる。反応は、一般に、即座に起こり、反応時間は0.25から24時間、好ましくは0.25から2時間の範囲でありうる。

式 (I) の化合物を得るための、式 (XIX) の化合物の環化は、溶媒なし、又は THF、トルエン、キシレン、1, 4-ジオキサン等、又はこれらの混合物のような溶媒の存在下で行われうる。反応温度は、使用される溶媒に依存して 60 °C から 150 °C の範囲であり得、反応を溶媒なしで行う場合は 100 °C から 200 °C の範囲である。通常使用される酸には、プロピオン酸、酪酸、pTsOH 等が含まれる。使用される酸の量は、0.1 から 100 等量、好ましくは 0.1 から 10 等量の範囲でありうる。反応はまた、溶媒を用いない酸中で行われうる。反応は、THF、トルエン、キシレン、1, 4-ジオキサン又はこれらの混合物中、酢酸、プロプ

ン酸、p-TsOH 等のような酸の存在下で行われることが好ましい。反応時間は、3 から 48 時間、好ましくは 4 から 18 時間の範囲でありうる。

上記の態様で説明した方法は、ヘテロ環がこの方法の最終ステップで構築されるので、新規且つ唯一のものである。本発明の方法では、副生成物は全く観測されない。収率は高く、関与する何れの間体も生成する必要がない。この方法は、小スケール及び大スケールの反応の両方でうまく働く。上記態様で説明した方法は、 $R^2$  及び  $R^3$  が Y (Y は  $C=C$  を表す。) と一緒になって先に定義したような環構造を形成する式 (I) の化合物に使用することが好ましい。

D が  $-COOH$  を表し、他の記号が先に定義した通りである一般式 (XVII) の化合物は、D が  $-COOR$  (但し R は、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$ 、 $C_3H_7$ 、のような低級アルキル基である。) であり、他の全ての記号が先に定義した通りである一般式 (XVIII) の化合物から従来の加水分解手順により製造することができる。

D が  $COOH$  基を表す式 (XVIII) の化合物を得るための、D が  $COOR$  基を表す式 (XVIII) の化合物の加水分解は、メタノール、エタノール、ジオキサン、エーテル、THF、水等又はこれらの混合物のような溶媒の存在下で行われうる。反応は、NaOH、KOH のようなアルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のようなアルカリ金属カーボネートのような塩基の存在下で行われうる。塩基の量は 1 から 5 等量の範囲である。反応は、0 °C から 120 °C の範囲の温度、好ましくは 15 °C から 100 °C の範囲の温度で行われうる。反応時間は、0.2



5から24時間、好ましくは0.5から5時間の範囲でありうる。

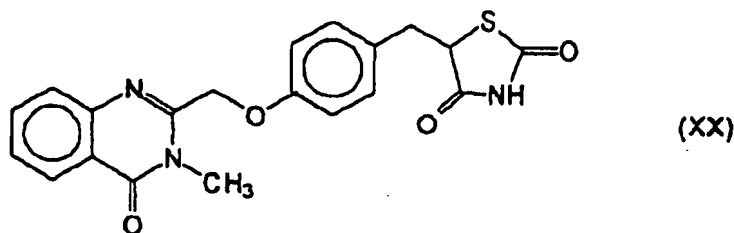
DがCOCl又はCOBrを表し、他の記号が先に定義した通りである一般式 (XVII) の化合物は、DがCOOHを表し、他の記号が先に定義した通りである一般式 (XVIII) の化合物を、SOCl<sub>2</sub>、PCl<sub>3</sub>、PCl<sub>5</sub>、PBr<sub>3</sub>、等のような試薬と反応することによって製造されうる。反応は、溶媒なし、又はベンゼン、キシレン等の溶媒の存在下で行われうる。反応は0℃から140℃、好ましくは25℃から100℃の範囲で行われうる。反応時間は0.25から24時間好ましくは0.5から5時間の範囲でありうる。

全ての記号が先に定義した通りであり、Dが-C(=O)-O-(C=O)-R<sup>9</sup> (但し、R<sup>9</sup>は直鎖又は分岐した(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル基、ジクロロフェニル、ト

リクロロフェニル基等を表す一般式 (XVIII) の化合物は、DがCOOHであり、他の全ての記号が先に定義した通りである一般式 (XVIII) の化合物を、塩化アセチル、臭化アセチル、塩化プロピオニル、塩化ブタノイル、塩化ピバロイル、塩化トリクロロベンゾイル等のような有機酸ハロゲン化物と、ピリジン、N、N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ルチジン等又はこれらの混合物のような塩基の存在下で反応することにより製造することができる。反応はCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、CHCl<sub>3</sub>、ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl、1,4-ジオキサン、キシレン等のような溶媒中で行われうる。反応は0℃から120℃の範囲、好ましくは0℃から50℃の範囲の温度で行われる。反応時間は、0.25から12時間、好ましくは0.5から5時間の範囲でありうる。

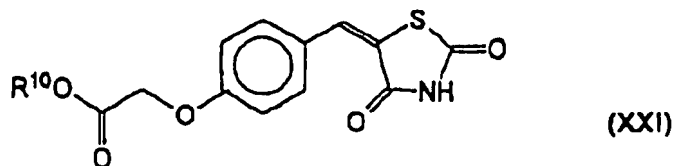
特に有用な式 (I) の化合物であって、XがC=Oを表し、YがC=Cを表し、Zが=Cを表し、nが整数1を表し、R<sup>1</sup>がメチル基を表し、Bが硫黄原子を表し、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>がYと一緒にあって式 (XX) により表されるフェニル環を形成するものは、上記態様で説明した方法に従って製造されうる。

(51)



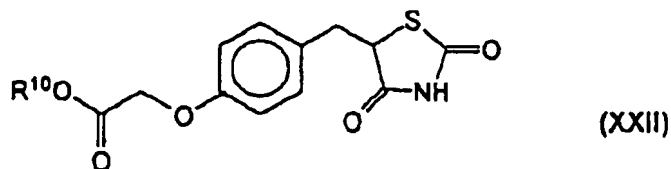
この方法は、以下の工程を具備する。

a) J P 2 5 5 8 4 7 3 に開示されている式 (XXI) の化合物を、



但し、 $R^{10}$ は、メチル、エチル等のような低級アルキル基である。

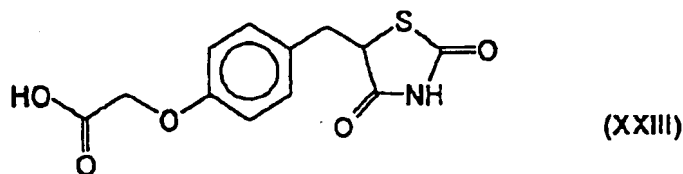
従来の還元条件を用いて還元し、式 (XXII) の化合物を得ること。



式 (XXII) の化合物を得るための式 (XXI) の化合物の還元は、水素ガス、及び  $Pd/C$  又はラネーニッケルのような触媒の存在下で行われうる。触媒の混合物を使用しうる。ジオキサン、酢酸、酢酸エチル等のような溶媒を使用しうる。大気圧から 80 psi の間の圧力を使用しうる。触媒は、5~10%  $Pd/C$  であり得、使用される触媒の量は、50~300% w/w の範囲でありうる。反応はまた、メタノール中のマグネシウム又はメタノール中のナトリウムアマルガムを使用しうる。

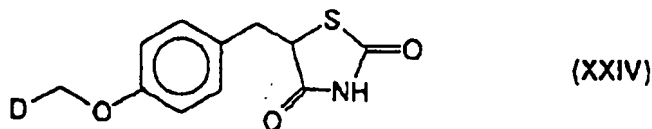
b) 従来の条件を用いて式 (XXII) の化合物を加水分解し、式 (XXIII) の化合物を得ること。

(52)



式 (XXIII) の化合物を得るための式 (XXII) の化合物の加水分解は、メタノール、エタノール、ジオキサン、エーテル、THF、水等、またこれらの混合物のような溶媒の存在下で行われうる。反応は、NaOH、KOHのようなアルカリ、炭酸ナトリウム及び炭酸カリウムのようなアルカリ金属カーボネートのような塩基の存在下で行われる。塩基の量は、式 (XXII) の化合物の量を基準にして1から5等量の範囲である。反応は、0℃から120℃の範囲の温度、好ましくは15℃から100℃の範囲の温度で行われうる。反応時間は、0.25から24時間、好ましくは0.5から5時間の範囲でありうる。

c) 式 (XXIII) の化合物を酸ハロゲン化物又はハロゲン化剤と反応し、式 (XXIV) の化合物を得ること。



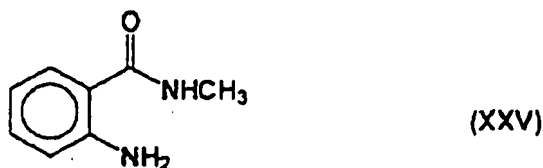
但し、DはCOCl又はCOBr又は-C(=O)-O-(C=O)-R<sup>9</sup>

(但し、R<sup>9</sup>はメチル又はt-ブチル基を表す。)を表す。

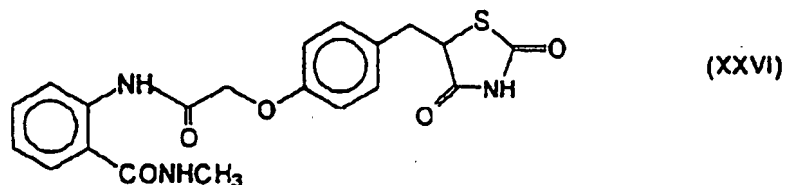
式 (XXIII) の化合物とSOCl<sub>2</sub>、PCl<sub>5</sub>、PBr<sub>3</sub>のようなハロゲン化剤との反応は、溶媒なし、又はベンゼン、キシレン等のような溶媒の存在下で行われうる。反応は、0℃から140℃、好ましくは25℃から100℃で行われうる。反応時間は、0.25から24時間、好ましくは0.5から5時間の範囲でありうる。混合酸無水物を得るための式 (XXIII) の化合物と酸ハロゲン化物との反応は、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアミノピリジン又はこれらの混合物のような塩基の存在下、塩化アセチル又は塩化ピバロイルのような酸ハロゲン化物を用いて行われうる。塩基の量は、式 (XXIII) の化合物の量を基準にして1から5等量の範囲でありうる。反応は、ジクロロメタン、クロロホル

ム、ジクロロエタン、1, 4-ジオキサン、キシレン等のような溶媒中で行われる。反応は0℃から120℃の範囲の温度、好ましくは15℃から50℃の範囲の温度で行われる。反応時間は、0.25から12時間、好ましくは0.5から5時間の範囲でありうる。

d) 式 (XXIV) の化合物と式 (XXV) の化合物を反応し、先に定義した式 (XX) の化合物を得ること。



反応は、式 (XXVI) の化合物の中間体の形成を介して進行する。



一般式 (XX) の化合物を得るための、式 (XXIV) の化合物と式 (XXV) の化合物との反応は、溶媒なし、又は、キシレン、トルエン、THF、ジオキサン、酢酸、DMF、DMSO等、又はこれらの混合物のような溶媒の存在下で行われる。反応は、N<sub>2</sub>、Ar又はHeのような不活性が図を用い提示されうる不活性雰囲気で行

われる。反応は、50℃から200℃の範囲の温度、好ましくは80℃から180℃の範囲の温度で行われる。反応は、酸の存在下で行われる。酸の性質は重要でない。酸の例には、AcOH、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>COOH、p-トルエンスルホン酸等のような有機酸、HCl、HBr等のような鉱酸が含まれる。反応時間は、使用される溶媒、温度及び酸に基づいて、0.25から48時間、好ましくは0.5から18時間の範囲である。

この他には、式 (XXVI) の新規な中間体を単離し、次いで環化して式 (XX) の化合物を得る。

式 (XXVI) の化合物を得るための、式 (XXIV) の化合物と式 (XXV) の化合物の反応は、溶媒なし、又はキシレン、トルエン、ジオキサン、DNF、DMSO、ハロゲン化炭化水素、例えば  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CHCl}_3$ 、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  等、又はこれらの混合物のような溶媒の存在下で行われうる。反応は酸の存在下で行われうる。酸の性質は重要ではない。この反応で使用される酸の例には、 $\text{CH}_3\text{COOH}$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COOH}$ 、酪酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が含まれる。反応は、 $\text{N}_2$ 、Ar 又は He のような不活性ガスを用いて維持されうる不活性雰囲気で行われうる。反応は、 $25^\circ\text{C}$  から  $180^\circ\text{C}$  の範囲の温度、好ましくは  $25^\circ\text{C}$  から  $60^\circ\text{C}$  の範囲で行われうる。反応は一般に即座に起こり、反応時間は 0.25 から 12 時間、好ましくは 0.25 から 2 時間の範囲である。

式 (XX) の化合物を得るための式 (XXVI) の化合物の環化は、溶媒なし、又は THF、トルエン、キシレン、1,4-ジオキサン等、又はこれらの混合物のような溶媒の存在下で行われうる。反応温度は、使用される溶媒に依存して  $60^\circ\text{C}$  から  $150^\circ\text{C}$  の範囲であり得、反応が溶媒なしで行われる場合、 $100^\circ\text{C}$  から  $200^\circ\text{C}$  の範囲でありうる。反応は酸の存在下で行われる。通常使用される酸には、酢酸、プロピオン酸、及び p-TsOH が含まれる。使用される酸の量は、0.1 から 100 等量、好ましくは 0.1 から 10 等量の範囲でありうる。反応はまた、溶媒を用いない酸中で行われうる。反応は、好ましくは、THF、トルエン、キシレン、1,4-ジオキサン又はこれらの混合物のような溶媒中、酢酸、プロピオン酸、p-TsOH 等のような酸の存在下で行われうる。反応時間は、使用される溶媒、温度及び酸に基づいて、3 から 48 時間、好ましくは 4 から 18 時間の範囲でありうる。

本明細書で使用される溶媒なし (neat) の語は、反応が溶媒の使用をすることなく行われることを意味する。

薬学的に許容しうる塩は、式 (I) の化合物と、1 から 4 等量の水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、カリウムt-ブトキシド、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムのような塩基とをエーテル、THF、メタ

ノール、*t*-ブタノール、ジオキサン、イソプロパノール、エタノール等のような溶媒中で反応することにより調製される。溶媒の混合物を使用しうる。リジン、アルギニン、ジエタノールアミン、コリン、グアニジン及びこれらの誘導体等のような有機塩基も使用しうる。この他に、酸付加塩が、酢酸エチル、エーテル、アルコール、アセトン、THF、ジオキサン等のような溶媒中、塩酸、臭素酸、硝酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、サリチル酸、ヒドロキシナフトエ酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、コハク酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、酒石酸等のような酸と処理することによって調製される。溶媒の混合物も使用されうる。

本発明の一部を形成する化合物の立体異性体は、可能な場合にはいつでも本方法でこれらの単一のエナンチオマーの形態の反応剤を用いることにより、又はこれらの単一のエナンチオマーの形態の試薬又は触媒の存在下で反応を行うことにより、又は従来の方法で立体異性体の混合物を分割することにより調製することができる。幾つかの好ましい方法には、微生物による分割の使用、マンデル酸、カンファースルホン酸、酒石酸、乳酸等のようなキラルな酸、又はブルシン、シンコナアルカロイド及びこれらの誘導体のようなキラルな塩基と形成されるジアステレオマー塩を分割すること等が含まれる。

本発明の一部を形成する一般式 (I) の化合物の種々の多形体は、異なった条件下で式 (I) の化合物を結晶化することにより調製される。例えば、再結晶用に一般に使用される異なった溶媒又はこれらの混合物：異なった温度での結晶化：冷却の種々の様式、即ち結晶化の間に非常に速くから非常にゆっくりの範囲で冷却することを使用する。多形体はまた、化合物を加熱又は溶解し、次いで徐々に又によりゆっくり冷却することにより得ることができる。多形体の存在は、個体プローブNMRスペクトル法、IRスペクトル法、示差走査熱量計、粉末X線データ、又はこのよ

うな他の技法により決定されうる。

本発明はまた、インスリン抵抗性が異常病態生理学的メカニズムの根底にある、疾患、例えば、II型糖尿病、グルコース寛容減損、異常脂質血症 (dyslipidae

mia)、高血圧、冠心臓疾患 (coronary heart disease) 及びアテローム硬化症を含めた他の心血管系障害；肥満及び乾癬に関連したインスリン抵抗性の治療及び／又は予防のため、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化、末期腎疾患及びミクロ蛋白尿 (microalbuminuria) を含めた幾つかの腎疾患、並びに幾つかの摂食障害のような他の疾患の治療のため、アルドースレダクターゼ阻害剤として、及び、痴呆における鬱血性機能の改善のために有用である、先に定義した一般式 (I) の化合物、これらの互変異性型、これらの立体異性体、これらの多形体、これらの役が的に許容しうる塩、これらの薬学的に許容しうる溶媒和化合物を、通常薬学的に使用される担体、希釈剤等と組み合わせて含有する薬学的組成物を提供する。

薬学的組成物は、錠剤、カプセル、粉末、シロップ、溶液、懸濁液等のような通常使用されうる形態であり得、適切な固体又は液体担体又は希釈剤中に、又は注射溶液又は懸濁液を形成するための適切な無菌媒体中に香料、甘味料等を含有しうる。このような組成物には、典型的には、1 から 20 重量%、好ましくは 1 から 10 重量%の活性化合物が含有され、組成物の残りは薬学的に許容しうる担体、希釈剤又は溶媒である。

適切な担体製造方法は以下に例示される。

#### 錠剤製造例

a)	1) 活性成分	10 g
	2) ラクトース	110 g
	3) コーンスターチ	35 g
	4) カルボキシメチルセルロース	44 g
	5) ステアリン酸マグネシウム	1 g

錠剤 1000 個に対して 200 g

成分 1 から 3 を水と均一にブレンドし、減圧下に乾燥した後、顆粒化した。成分 4 及び 5 を該顆粒とよく混合し、錠剤形成機により圧縮して各々に 10 mg の成分

を含有する1000側の錠剤を調製した。

b) 1) 活性成分	10 g
2) リン酸カルシウム	90 g
3) ラクトース	50 g
4) コーンスターチ	45 g
5) ポリビニルピロリドン	3.5 g
6) ステアリン酸マグネシウム	<u>1.5 g</u>

錠剤1000個に対して200 g

成分1～4を、5の水溶液で均一に湿潤化し、減圧下に乾燥した後、顆粒化した。成分6を加え、顆粒を錠剤形成機により圧縮しておのおの10mgの活性成分1を含有する1000個の錠剤を調製した。

上記の式(1)の化合物は、ヒトを含めた動物に、経口又は非経口経路の何れかを介して臨床的に投与される。経口経路により投与されることが好ましく、より都合よくは、注射の起こりうる痛み及び刺激をさけることができる。しかし、患者が投薬を飲み込めないが、又は経口投与に続く吸収が、例えば疾患又は他の異常によって障害されているような状況では、医薬を非経口的に投与することが必須である。両経路で、投与量は、一回又は分割した用量で投与される場合、一日あたり約010から約200mg/患者のkg体重、好ましくは1日あたり約0.10から約30mg/kg体重の範囲である。しかし、治療される個々の患者に対する最適投与量は、治療に対するその患者の応答性によって決定されるであろう。一般には、より少ない投与量が最初に投与され、その後増加を行い、最も適した投与量を決定する。

適切な薬学的に許容しうる担体には、固体フィラー又は希釈剤、及び無菌の水溶性又は有機溶媒が含まれる。活性化合物は、上記の範囲の所望の投与量を与えるのに十分な量でこのような薬学的組成物中に存在するであろう。従って、経口投与に対しては、該化合物は適切な固体又は液体担体又は希釈剤と混合され、カプセル、錠剤、粉末、シロップ、溶液懸濁液等と混合されうる。薬学的組成物は、所望であれば、香料、甘味料、賦形剤等のような追加の成分を含有しうる。非経口投与に対しては、該化合物は無菌水性媒体又は有機媒体と組み合わせられ、注射



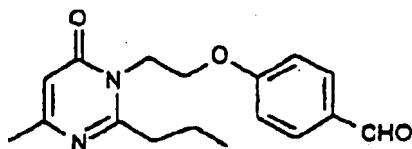
可能な溶液又は懸濁液を形成することができる。例えば、ごま油又はピーナッツオイルの溶液、水

性プロピレングリコール等、更には該化合物の、水溶性の薬学的に許容しうる酸付加塩又はアルカリ又はアルカリ土類金属塩を使用することができる。この方法で調製される注射可能な溶液は、次には、静脈内、腹腔内、皮下、又は筋肉内で投与されうるが、ヒトでは、筋肉内投与が好ましい。

本発明は、以下に示される例によって詳細に説明されるが、これは例示のみとして示されるものであり、従って本発明の範囲を制限すると解するべきではない。

#### 調製例 1

4-[2-[4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]ベンズアルデヒド:

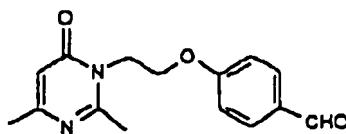


NaH (570mg、22.57mmol、95%)の乾燥DMF中の撹拌した懸濁液に、25℃で4-メチル-2-プロピル-1,6-ジヒドロ-6-ピリミドン(264g、17.36mmol)の乾燥DMF溶液を加えた。発砲が停止した後、無水LiBr(3.51g、40.0mmol)を、続いて乾燥DMF中の4-[2-ブロモエトキシ]ベンズアルデヒド(4.37g、19.08mmol)を同じ温度で加えた。反応混合物を予め70℃に加熱した油浴中につけ、2時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水にあげ、EtOAcで抽出した。粗製化合物を、溶出液として3:7EtOAc-石油エーテルを用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ、表題化合物(1.61g、31%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.80 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.45 (t,  $J = 5.30$  Hz, 2H), 4.35 (t,  $J = 5.30$  Hz, 2H), 2.92 (t,  $J = 7.50$  Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.92 - 1.70 (m, 2H), 1.20 (t,  $J = 7.50$  Hz, 3H).

## 調製例 2

4- [2- [2, 4-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] ベンズアルデヒド:

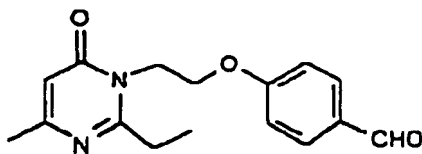


表題化合物 (0.8 g, 30%) を、塩基  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.89 g, 20.96 mmol) の存在下、2, 4-ジメチル-1, 6-ジヒドロ-6-ピリミドン (1.3 g, 10.48 mmol) 及び 4- [2-プロモエトキシ] ベンズアルデヒド (2.4 g, 10.48 mmol) から調製例 1 で説明したのと同様の手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.90 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.70$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.70$  Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.50 - 4.30 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

## 調製例 3

4- [2- [2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ヒリミジニル] エトキシ] ベンズアルデヒド:



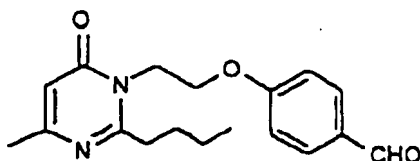
表題化合物 (1.7 g, 42%) を、2-エチル-4-メチル-1, 6-ジヒドロ-6-ピリミドン (2.0 g, 14.49 mmol)、4- [2-プロモエトキシ] ベンズアルデヒド (3.32 g, 14.49 mmol)、 $\text{LiBr}$  (2

9 g、3333 mmol) 及び塩基としての NaH (0.45 g、18.84 mmol) から調製例 1 で説明したのと同様の手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.90 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.70$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.70$  Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.52 - 4.25 (m, 4H), 3.02 (q,  $J = 7.40$  Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.40 (t,  $J = 7.40$  Hz, 3H).

#### 調製例 4

4- [2- [2-ブチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ヒリミジニル] エトキシ] ベンズアルデヒド:

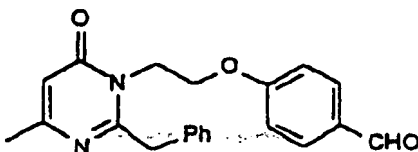


表題化合物 (1.1 g、25%) を、塩基としての  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.82 g、277 mmol) の存在下、2-ブチル-4-メチル-1, 6-ジヒドロ-6-ピリミドン (2.3 g、13.85 mmol) 及び 4- [2-ブロモエトキシ] ベンズアルデヒド (3.17 g、13.85 mmol) から調製例 1 で説明したのと同様の手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.90 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 4H), 2.96 (t,  $J = 7.47$  Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.90 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 2H), 1.01 (t,  $J = 7.47$  Hz, 3H).

#### 調製例 5

4- [2- [2-ベンジル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] ベンズアルデヒド:



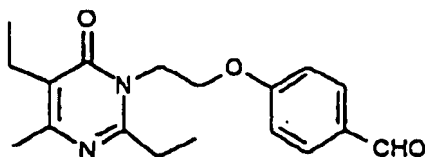
表題化合物 (2.0 g、20.6%) を、2-ベンジル-4-メチル-1, 6-

ージヒドロ-6-ピリミドン (5.6 g, 28.0 mmol)、4-[2-ブロモエトキシ]ベンズアルデヒド (17.05 g, 30.1 mmol)、塩基としての95%NaH (873 mg, 35.0 mmol) から調製例1で説明したのと同様の手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.89 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 7.45 - 7.15 (m, 5H), 6.98 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.70 (t,  $J = 4.71$  Hz, 2H), 4.30 (t,  $J = 4.71$  Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

#### 調製例 6

4-[2-[2,5-ジエチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]ベンズアルデヒド:

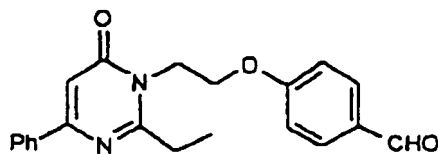


表題化合物 (1.42 g, 28%) を、2,5-ジエチル-4-メチル-1,6-ジヒドロ-6-ピリミドン (2.70 g, 16.26 mmol)、4-[2-ブロモエトキシ]ベンズアルデヒド (4.09 g, 17.86 mmol)、塩基としての95%NaH (508 mg, 20 mmol) から調製例1で説明したのと同様の手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.88 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.62$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 8.62$  Hz, 2H), 4.50 - 4.20 (m, 4H), 2.95 (q,  $J = 7.47$  Hz, 2H), 2.52 (q,  $J = 7.47$  Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.34 (t,  $J = 7.47$  Hz, 3H), 1.09 (t,  $J = 7.47$  Hz, 3H).

#### 調製例 7

4-[2-[2-エチル-4-フェニル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]ベンズアルデヒド:

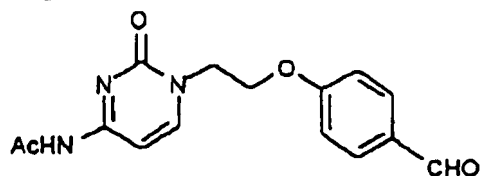


表題化合物 (2.0 g、44%) を、2-エチル-4-フェニル-1,6-ジヒドロ-6-ピリミドン (2.6 g、13.0 mmol)、4-[2-ブロモエトキシ]ベンズアルデヒド (2.97 g、13.0 mmol)、及び LiBr (2.59 g、29.9 mmol) から、塩基としての 95% NaH (0.4 g、16.9 mmol) の存在下、調製例 1 で説明したのと同様の手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.89 (s, 1H), 8.10 - 7.95 (m, 2H), 7.83 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 6.98 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.60 - 4.40 (m, 4H), 3.08 (q,  $J = 7.30$  Hz, 2H), 1.48 (t,  $J = 7.30$  Hz, 3H).

#### 調製例 8

4-[2-[4-N-アセチルアミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ヒリミジニル]エトキシ]ベンズアルデヒド:

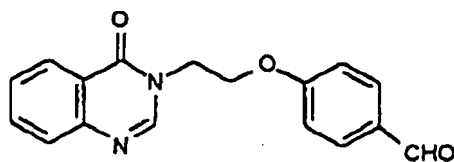


表題化合物 (1.8 g、66%) を、4-アセチル-1,2-ジヒドロ-2-ヒリミドン (1.8 g、11.9 mmol) 及び 4-[2-ブロモエトキシ]ベンズアルデヒド (2.72 g、11.9 mmol) から、塩基としての  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.28 g、23.8 mmol) の存在下、調製例 1 で説明したのと同様の手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.90 (s, 1H), 8.70 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 7.85 (d,  $J = 8.70$  Hz, 2H), 7.75 (d,  $J = 7.80$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 7.80$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.70$  Hz, 2H), 4.40 - 4.20 (m, 4H), 2.30 (s, 3H).

#### 調製例 9

4- [2- [4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] ベンズアルデヒド:



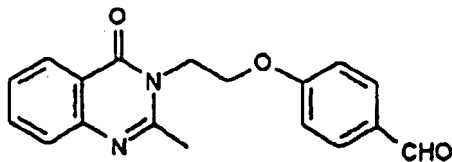
表題化合物 (1.5 g, 73%) を、4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン (1.03 g, 7.05 mmol) 及び 4- [2-ブロモエトキシ] ベンズアルデヒド (1.77 g, 7.7 mmol) から、塩基としての  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.0 g, 14.

5 mmol) の存在下、調製例 1 で説明したのと同様の手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.88 (s, 1H), 8.32 (d,  $J = 7.88$  Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 - 7.70 (m, 2H), 7.82 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 7.60 - 7.42 (m, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 4.55 - 4.25 (m, 4H).

#### 調製例 10

4- [2- [2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] ベンズアルデヒド:



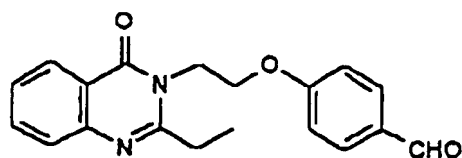
表題化合物 (0.6 g, 39%) を、2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン (0.8 g, 5 mmol) 及び 4- [2-ブロモエトキシ] ベン

ズアルデヒド (1.37 g, 6 mmol) から、塩基としての  $K_2CO_3$  (1.38 g, 100 mmol) の存在下、調製例 1 で説明したのと同様の手順で調製した。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.85 (s, 1H), 8.13 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 3H), 7.59 - 7.41 (m, 2H), 7.10 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.50 - 4.40 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 2.76 (s, 3H).

#### 調製例 1 1

4 - [2 - [2 - エチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - キナゾリニル] エトキシ] ベンズアルデヒド:



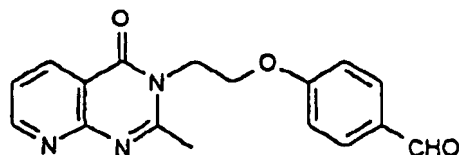
表題化合物 (5.0 g, 27%) を、2 - エチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン (9.2 g, 57.5 mmol) 及び 4 - [2 - ブロモエトキシ] ベンズアルデヒド (14.5 g, 69.0 mmol) から、塩基としての  $K_2CO_3$  (146 g, 115.0 mmol) の存在下、調製例 1 で説明したのと同様の手順で調製し

た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.86 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 3H), 7.65 - 4.45 (m, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.60 - 4.50 (m, 2H), 4.50 - 4.40 (m, 2H), 3.07 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.35 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

#### 調製例 1 2

4 - [2 - [8 - アザ - 2 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - キナゾリニル] エトキシ] ベンズアルデヒド:

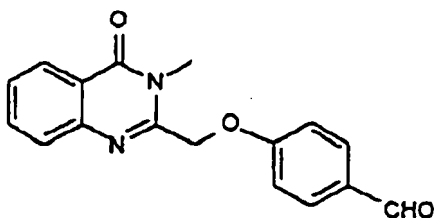


表題化合物 (0.26 g, 41%) を、8-アザー2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン (0.33 g, 2.0 mmol)、4-[2-ブロモエトキシ]ベンズアルデヒド (0.52 g, 2.25 mmol) から、塩基としての  $K_2CO_3$  (0.57 g, 4.1 mmol) の存在下、調製例1で説明したのと同様の手順で調製した。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.87 (s, 1H), 9.02 - 8.90 (m, 1H), 8.58 (d,  $J = 7.30$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 4.58 (t,  $J = 4.72$  Hz, 2H), 4.43 (t,  $J = 4.72$  Hz, 2H), 2.91 (s, 3H).

### 調製例13

4-[ [3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] ベンズアルデヒド:



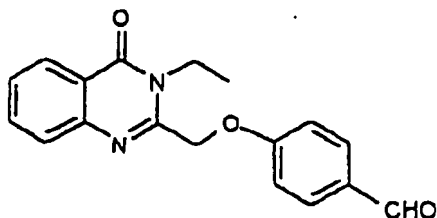
4-ヒドロキシベンズアルデヒド (3.21 g, 26.3 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (3.64 g, 26.3 mmol) の乾燥 DMF (50 ml) の混合物を  $30^\circ C$  で15分攪拌した。上記の攪拌した混合物に、2-クロロメチル-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン (5.0 g, 24.0 mmol) の溶液を加え、同じ温度で更に90分攪拌した。反応混合物を EtOAc (200 ml) で希釈し、 $Na_2CO_3$  水溶液 ( $3 \times 50$  ml)、次いで食塩水で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濃縮して表題化合物 (5.08 g, 72%) を得た。



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.89 (s, 1H), 8.29 (d,  $J = 7.89$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.71$  Hz, 2H), 7.80 - 7.62 (m, 2H), 7.52 (t,  $J = 7.81$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.71$  Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

#### 調製例 1 4

4- [[3-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] ベンズアルデヒド:



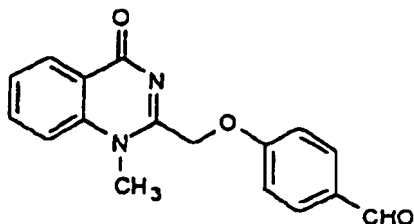
表題化合物 (4.24 g, 88%) を、2-クロロメチル-3-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン (3.5 g, 15.7 mmol) 及び 4-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.10 g, 17.21 mmol) から、塩基としての  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.38 g, 17.26 mmol) の存在下、調製例 1 3 で説明したのと同様の手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.91 (s, 1H), 8.31 (d,  $J = 7.89$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 7.82 - 7.68 (m, 2H), 7.65 - 7.45 (m, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.28 (q,  $J = 7.06$  Hz, 2H), 1.41 (t,  $J = 7.06$  Hz, 3H).

#### 調製例 1 5

4- [[1-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メ

トキシ] ベンズアルデヒド:

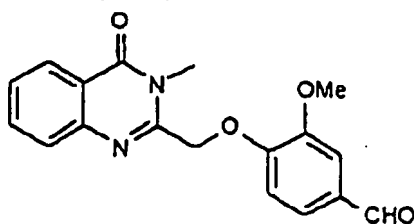


表題化合物 (364 mg、65%) を、2-クロロメチル-1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン (416 mg、2.0 mmol) 及び 4-ヒドロキシベンズアルデヒド (244 mg、2.0 mmol) から、塩基としての  $K_2CO_3$  (276 mg、2.0 mmol) の存在下、調製例 13 で説明したのと同様の手順で調製した。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.88 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 7.89$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.71$  Hz, 2H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.60 - 7.40 (m, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.71$  Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

#### 調製例 16

3-メトキシ-4-[[3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-キナゾリニル]メトキシ]ベンズアルデヒド:

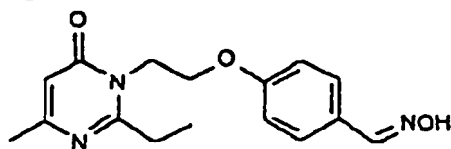


表題化合物 (250 mg、77%) を、2-クロロメチル-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン (209 mg、1.0 mmol) 及び バニリン (167 mg、1.1 mmol) から、塩基としての  $K_2CO_3$  (276 mg、2.0 mmol) の存在下、調製例 13 で説明したのと同様の手順で調製した。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.88 (s, 1H), 8.29 (d,  $J = 8.30$  Hz, 1H), 7.80 - 7.62 (m, 2H), 7.58 - 7.39 (m, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.30$  Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

#### 調製例 17

4-[[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]ベンズアルデヒドオキシム:

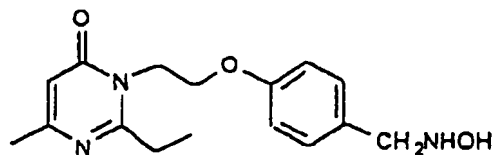


攪拌した、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (10.0 g、143 mmol) 及び酢酸ナトリウム三水和物 (20.0 g、146.9 mmol) の水 (100 ml) 溶液へ、30℃で、4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] ベンズアルデヒド (5.72 g、20.0 mmol) (調製例3で得られたもの) のエタノール (100 ml) 熱溶液を加えた。反応混合物を予め熱した油浴 (95℃) に浸し、3時間還流させた。次に、反応混合物を室温に冷却し、出発物質のオキシムが分離できる容積まで濃縮し、混合物を30分から1時間25℃で静置した。得られた結晶を、濾過し、水で洗浄し、乾燥して表題化合物 (5.42 g、90%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  10.56 (s, 1H, OH,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 8.08 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.56$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.56$  Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 2H), 4.40 - 4.28 (m, 2H), 3.05 (q,  $J = 7.06$  Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.40 (t,  $J = 7.06$  Hz, 3H).

#### 調製例 18

4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] ベンジルヒドロキシルアミン:



攪拌した、4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ

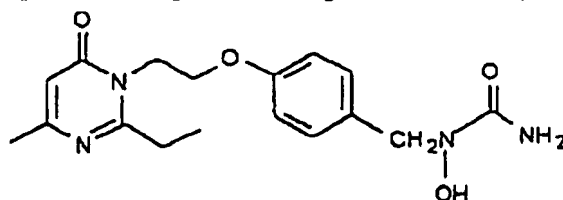
1-ピリミジニル] エトキシ] ベンズアルデヒドオキシム (301 mg、1.0 mmol) (調製例17で得られたもの) のメタノール (7 ml) 及び THF (3 ml) 混合溶液へ、ジオキサン中の4N-HCl (2 ml) を30℃で加え、10分間同じ温度で攪拌した。反応混合物を1N NaOHでpH9まで塩基性にし、EtOAc (3×10 ml) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濃縮して表題化合物 (272 mg、90%) 得

た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.23 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 2H), 4.35 - 4.20 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.01 (q,  $J = 7.56$  Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.32 (t,  $J = 7.56$  Hz, 3H).

#### 調製例 19

N-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] ベンジル] N-ヒドロキシ尿素:



攪拌した、4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] ベンジルヒドロキシルアミン (303 mg、1.0 mmol) (調製例 18 で得られたもの) の、水 (2 ml) 及び酢酸 (0.5 ml) の混合溶液へ、KOCN (343 mg、3.0 mmol) の水 (1 ml) 溶液を加え、30°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を、水で希釈し、酢酸エチル (3 × 10 ml) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮して化合物 (295 mg、85%) を得た。

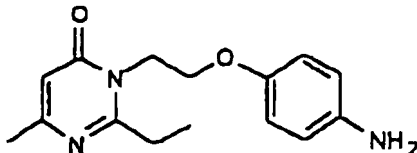
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.18 (d,  $J = 8.65$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.65$  Hz, 2H), 6.60 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 6.15 (s, 1H), 5.85 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 4.70 (s, 2H), 4.50 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 2H), 2.92 (q,  $J = 7.56$  Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.20 (t,  $J = 7.56$  Hz, 3H).

#### 調製例 20

[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] ニトロベンゼン:

## 調製例 2 2

[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] アニリン:

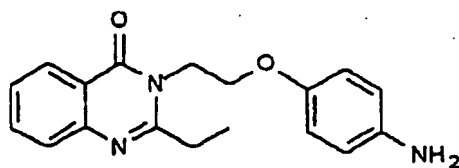


[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] ニトロベンゼン (1.0 g, 3.3 mmol) (調製例 20 で得られたもの) の 1, 4-ジオキサン (20 ml) 溶液を 10% パラジウム-炭 (palladium on charcoal) (100 mg) の存在下、水素を用いて 30 psi で 16 時間還元した。この混合物をセライト床を通して濾過し、ジオキサンで洗浄し、減圧下に乾燥するまで蒸発させ、表題化合物 (625 mg, 70%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.78 - 6.52 (m, 4H), 6.18 (s, 1H), 4.38 (t,  $J = 4.98$  Hz, 2H), 4.19 (t,  $J = 4.98$  Hz, 2H), 2.99 (q,  $J = 7.47$  Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.33 (t,  $J = 7.47$  Hz, 3H).

## 調製例 2 3

4-[2-[2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] アニリン:

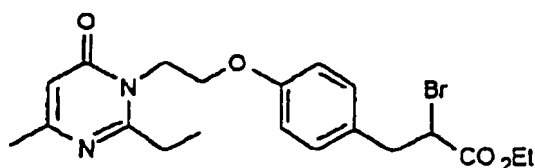


表題化合物 (1.107 g, 98%) を、[4-[2-[2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] ニトロベンゼン (1.246 g, 3.67 mmol) (調製例 21 で得られたもの) から調製例 22 で説明したのと同様の手順で得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.24 (d,  $J = 7.93$  Hz, 1H), 7.80 - 7.60 (m, 2H), 7.43 (t,  $J = 7.93$  Hz, 1H), 6.80 - 6.50 (m, 4H), 4.51 (t,  $J = 5.19$  Hz, 2H), 4.24 (t,  $J = 5.19$  Hz, 2H), 3.10 (q,  $J = 7.34$  Hz, 2H), 1.42 (t,  $J = 7.34$  Hz, 3H).

#### 調製例 24

エチル 2-ブromo-3-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニル] プロパノエート:

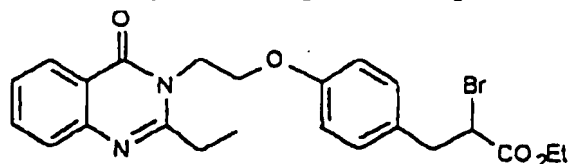


攪拌した、[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] アニリン (2.80 g, 1.26 mmol) (調製例 22 で得られたもの) のアセトン (10 ml) 溶液へ、HBr 水溶液 (47%, 1 ml) を加え、 $0^\circ\text{C}$  で 10 分間攪拌した。上記反応混合物へ、 $\text{NaNO}_2$  (850 mg, 12.30 mmol) の水 (1.7 ml) 溶液を  $0^\circ\text{C}$  でゆっくり滴下し、同じ温度で 30 分更に攪拌を継続した。この反応混合物へ、アクリル酸エチル (6.77 ml, 2 mmol) を加え、 $30^\circ\text{C}$  まで暖めた。触媒量のヨウ化銅 (I) (20 mg) を一度に加え、反応混合物を  $30^\circ\text{C}$  で 1 時間更に攪拌した。アセトンを減圧下に除去し、得られた残渣を EtOAc ( $3 \times 10$  ml) で抽出した。合わせた EtOAc 層を希  $\text{NH}_3$  溶液、水、次いで食塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮して粗製化合物を得た。これを、40% EtOAc/石油エーテルを溶出液に用いて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (2.47 g, 55%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.11 (d,  $J = 8.63$  Hz, 2H), 6.78 (d,  $J = 8.63$  Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.50 - 4.32 (m, 2H), 4.30 - 4.02 (m, 5H), 3.38 (dd,  $J = 13.72, 8.31$  Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J = 13.72, 7.06$  Hz, 1H), 3.10 - 2.90 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.35 (t,  $J = 7.47$  Hz, 3H), 1.24 (t,  $J = 7.05$  Hz, 3H).

## 調製例 25

エチル 2-ブromo-3-[4-[2-[2-エチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニル] プロパノエート:

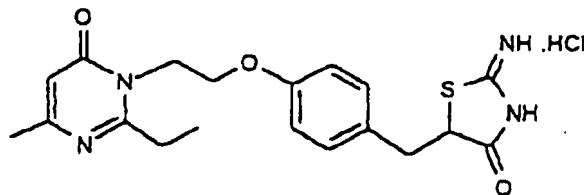


表題化合物を、(800mg、2.58mmol) (調製例21で得たもの)、 $\text{NaNO}_2$ 、(214mg、3.1mmol) 及びアクリル酸エチル (1.7ml、1.574g、15.74mmol) から調製例24で説明したのと同様の手順で製造した。

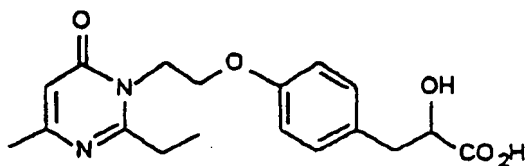
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.23 (d,  $J = 7.88$  Hz, 1H), 7.80 - 7.55 (m, 2H), 7.52 - 7.30 (m, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 2H), 6.77 (d,  $J = 8.71$  Hz, 2H), 4.52 (t,  $J = 5.03$  Hz, 2H), 4.45 - 4.30 (m, 1H), 4.30 (t,  $J = 5.03$  Hz, 2H), 4.20 - 4.00 (m, 2H), 3.35 (dd,  $J = 14.12, 8.71$  Hz, 1H), 3.20 - 3.00 (m, 3H), 1.43 (t,  $J = 7.34$  Hz, 3H), 1.20 (t,  $J = 7.34$  Hz, 3H).

## 調製例 26

5-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル]-2-イミノチアゾリジン-4-オン塩酸塩:



エタノール (10ml) 中の、エチル 2-ブromo-3-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニル] プロパノエート (1.70g、3.89mmol) (調製例24で得たもの)、溶融させた酢酸ナトリウム (637mg、7.78mmol) 及びチオ尿素 (592mg、7.78mmol) の今後物を、12時間還流した



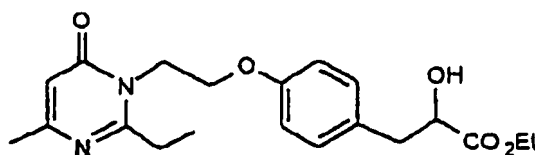
1, 4-ジオキサン (2 ml) 及び水 (3 ml) 中のエチル 2-ブロモ-3-  
- [4

- [2- [2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリ  
ミジニル-エトキシ] フェニル] プロパノエート (438 mg, 1.0 mmol)  
) (調製例 24 で得られたもの)、水酸化ナトリウム (44 mg, 1.0 mmol)  
1) 及び炭酸カルシウム (100 mg, 1.0 mmol) の混合物を 10 時間還  
流した。反応混合物を室温に冷却し、2 N HCl で pH 4 まで酸性化し、EtO  
Ac (2 × 10 ml) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>  
SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して表題化合物 (92 mg, 27%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.12 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 6.19 (s,  
1H), 4.50 - 4.32 (m, 2H), 4.30 - 4.05 (m, 3H), 3.10 - 2.60 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.20  
Hz, 3H).

## 調製例 29

エチル 3- [4- [2- [2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-  
ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニル] -2-ヒドロキシプロパノ  
エート:



## 方法 A

3- [4- [2- [2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ  
-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニル] -2-ヒドロキシプロピオン酸 (3

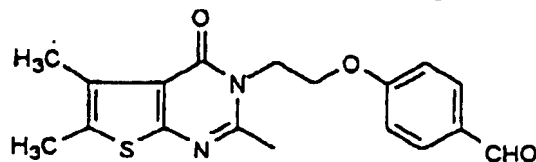


75 mg、。5 mmol) 及び無水酢酸ナトリウム (246 mg、3.0 mmol) の完全な混合物を、減圧下 (2 torr.)、120°C で90分加熱した。冷却後、反応混合物を佐草値散る (80 ml) 及び水 (20 ml) にあけ、30分攪拌し、水層を分離し、2 N HCl で pH 4 まで酸性化した。分離した固体を濾過し、乾燥して表題化合物 (207 mg、54%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.76 (d,  $J = 8.62$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.62$  Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.50 - 4.30 (m, 4H), 2.98 (q,  $J = 7.47$  Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.35 (t,  $J = 7.47$  Hz, 3H).

### 調製例 3 1

4- [2- [2, 5, 6-トリメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ- [2, 3-d] ピリミジン-3-イル] エトキシ] ベンズアルデヒド:

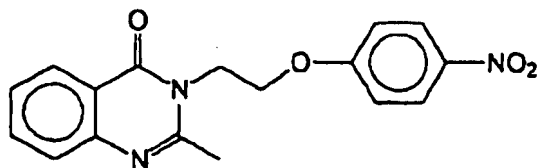


表題化合物 (5.04 g、27%) を、2, 5, 6-トリメチル-4-オキソ-チエノピリミジン (10.59 g、54.6 mmol)、4- [2-ブromoエトキシ] ベンズアルデヒド (12.82 g、56 mmol) 及び塩基としての  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、(1504 g、109 mmol) から調製例 1 で説明したのと同様の手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.88 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 4.60 - 4.30 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

### 調製例 3 2

4- [2- [2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ-3-キナゾリニル] エトキシ] ニトロベンゼン:



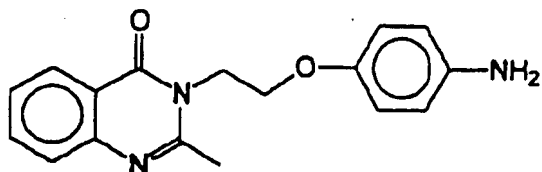
表題化合物 (1.2 g、60%) を、2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒ

ドロキナゾリン (1.0 g、6.25 mmol) 及び 4-「2-ブロモエトキシ」ニトロベンゼン (1.69 g、6.9 mmol) 及び塩基としての  $K_2CO_3$  (1.73 g、12.5 mmol) から調製例 1 で説明したのと同様の手順で調製した。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.24 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 9.22$  Hz, 2H), 7.75 (t,  $J = 7.50$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.50$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.50$ , 1H), 6.94 (d,  $J = 9.22$  Hz, 2H), 4.58 (t,  $J = 4.98$  Hz, 2H), 4.46 (t,  $J = 4.98$  Hz, 2H), 2.82 (s, 3H).

### 調製例 33

4-「2-「2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ-3-キナゾリニル」エトキシ」アニリン:

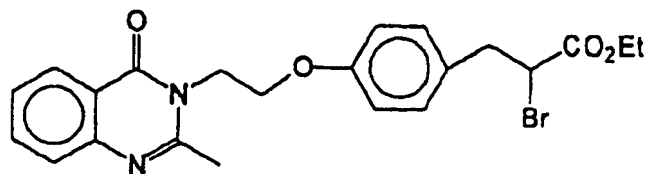


表題化合物 (9.07 g、99%) を、4-「2-「2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ-3-キナゾリニル」エトキシ」ニトロベンゼン (1.0 g、3.1 mmol) (調製例 32 で得られたもの) から調製例 22 で説明したのと同様の手順で調製した。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.24 (d,  $J = 7.50$  Hz, 1H), 7.69 (t,  $J = 4.13$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 7.50$  Hz, 1H), 7.43 (t,  $J = 7.50$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.60 (d,  $J = 8.80$  Hz, 2H), 4.49 (t,  $J = 4.98$  Hz, 2H), 4.26 (t,  $J = 4.98$  Hz, 2H), 2.81 (s, 3H).

### 調製例 34

エチル 2-ブロモ-3-「4-「2-「2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-3-キナゾリニル」エトキシ」フェニル」プロパノエート:

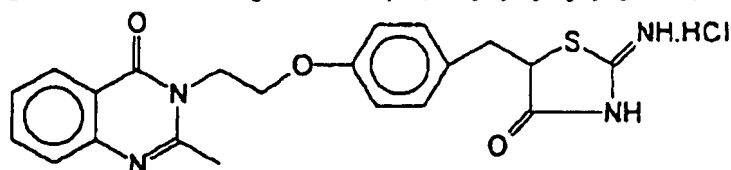


表題化合物 (3.4 g、5%) を、4-[2-[2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ-3-キナゾリニル]エトキシ]アニリン (3.75 g、12.7 mmol) (調製例 33 で得られたもの)、 $\text{NaNO}_2$  (955 mg、13.8 mmol)、及びアクリル酸エチル (8.2 ml、7.62 g、7.62 mmol) から、調製例 24 で説明したのと同様の手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.23 (d,  $J = 7.50$  Hz, 1H), 7.80 - 7.60 (m, 2H), 7.43 (t,  $J = 7.50$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 7.50$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 7.50$  Hz, 1H), 6.85 - 6.70 (m, 2H), 4.53 (t,  $J = 4.98$  Hz, 2H), 4.33 (t,  $J = 4.98$  Hz, 2H), 4.31 (dd,  $J = 8.71, 3.83$  Hz, 1H), 4.12 (q,  $J = 5.80$  Hz, 2H), 3.35 (dd,  $J = 14.12, 8.71$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 14.12, 3.83$  Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.22 (t,  $J = 5.8$  Hz, 3H).

### 調製例 35

[4-[2-[2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-3-キナゾリニル]エトキシ]フェニルメチル]-2-イミノチアゾリジン-4-オン塩酸塩:

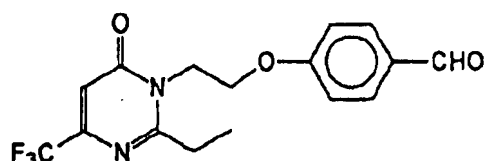


表題化合物 (1.8 g、60%) を、エチル 2-ブロモ-3-[4-[2-[2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-3-キナゾリニル]エトキシ]フェニル]プロパノエート (3.4 g、7.4 mmol) (調製例 34 で得られたもの)、酢酸ナトリウム (2.0 g、14.8 mmol) 及びチオ尿素 (1.13 g、14.8 mmol) から、調製例 26 で説明したのと同様の手順で得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.79 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 8.11 (d,  $J = 7.50$  Hz, 1H), 7.80 (t,  $J = 7.50$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 7.50$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.50$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.48$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.48$  Hz, 2H), 4.51 (dd,  $J = 9.54, 3.91$  Hz, 1H), 4.44 (t,  $J = 4.98$  Hz, 2H), 4.26 (t,  $J = 4.98$  Hz, 2H), 3.22 (dd,  $J = 14.11, 3.91$  Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J = 14.11, 9.54$  Hz, 1H), 2.71 (s, 3H).

### 調製例 36

4-〔2-〔2-エチル-4-トリフルオロメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル〕エトキシ〕ベンズアルデヒド:

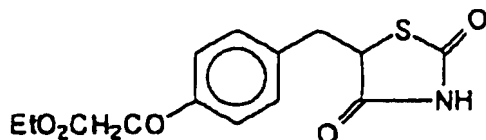


表題化合物 (138 mg, 40%) を、2-エチル-4-トリフルオロメチル- (1, 6-ジヒドロ-6-ピリミドン (200 mg, 1.04 mmol) 及び 4-〔2-ブロモエトキシ〕ベンズアルデヒド (238.5 mg, 1.04 mmol) から、塩基としての  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (287.5 mg, 2.08 mmol) の存在下、調製例 1 で説明したのと同様の手順で調製した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.89 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.67$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.67$  Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.50 (t,  $J = 4.66$  Hz, 2H), 4.39 (t,  $J = 4.66$  Hz, 2H), 3.1 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.4 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

### 調製例 37

エチル〔4-〔〔2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル〕メチル〕フェノキシ〕アセテート:



方法 A:

エチル [4- [ [2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル] メチレン] フェノキシ] アセテート (10 g) の 1, 4-ジオキサン (200 mL) 溶液を、5%パラジウム-炭 (palladium on charcoal) (15 g) の存在下、水素を用いて 40 psi の圧力で 24 時間還元した。混合物をセライト床を通して濾過した。濾液を減圧下に乾燥するまで蒸発させ、表題化合物 (9.5 g、95%) を得た。

#### 方法 B :

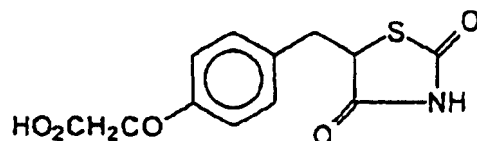
メタノール中のマグネシウム削り屑 (6.6 g、0.277 mmol) へ、エチル [4- [ [2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル] メチレン] フェノキシ] アセテート (5 g、16.3 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液を加え、反

応が水素の放出及び熱の発生によって確認された場合、50°C以下の温度に維持しながら、12時間攪拌した。反応混合物を氷水 (150 mL) にあけ、10%塩酸水溶液で中和し、溶液を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (150 mL)、食塩水 (100 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、溶媒を減圧下に除去した。残渣を、クロロホルム中の2%メタノールでシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、表題化合物 (2.3 g、46%) を得た。mp : 107°C。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.5 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O exchangeable), 7.20 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.53 (dd, J = 9.39, 3.74 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.20 Hz, 2H), 3.50 (dd, J = 14.12, 3.74 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 14.12, 9.39 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 7.17 Hz, 3H).

#### 調製例 38

[4- [ [2-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル] メチル] フェノキシ] 酢酸 :



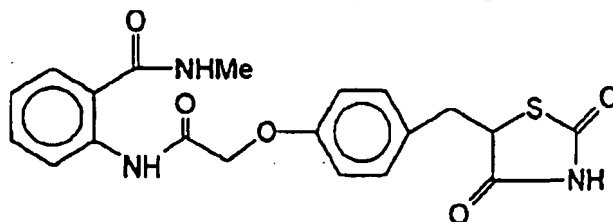
攪拌した、エチル [4-[[2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル]メチレン]フェノキシ]アセテート (110 g、0.36 mol) のメタノール (0.65 L) 溶液へ、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (200 g、1.88 mol) の水 (0.65 L) 溶液を加え、25℃から30℃で5時間攪拌した。反応が完結した後、メタノールを減圧下に除去し、水を残渣に加え、塩酸で酸性化した。沈澱した白色固体を濾過し、乾燥して、表題化合物 (80 g、80%) を得た、mp : 181-182℃。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.40 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 8.60 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 7.16 (d,  $J = 8.40$  Hz, 2H), 6.50 (d,  $J = 8.40$  Hz, 2H), 4.87 (dd,  $J = 9.14, 4.20$  Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.32 (dd,  $J = 14.12, 4.20$  Hz, 1H), 3.05 (dd,  $J = 14.12, 9.14$  Hz, 1H).

### 調製例 39

5-[[4-[N-[メチルベンズアミド-2-イル]アミノカルボニル]メト

キシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン :



### 方法 A :

[4-[[2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル]メチレン]フェノキシ]酢酸 (1.9 g、6.75 mmol) のジクロロメタン (15 mL) の攪拌溶液へ、トリエチルアミン (1.876 mL、1.36 g、13.48

mmol) を、次いで塩化ピバロイル (0.913 mL、899 mg、5.46 mmol) を 0°C で加え、0°C で更に 1 時間攪拌した。反応混合物を 2-アミノ-N-メチルベンズアミド (920 mg、6.13 mmol) の酢酸 (10 mL) 及びキシレン (10 mL) の溶液に加え、反応混合物を 25°C で 30 分攪拌した。溶媒を、減圧下に除去し、生成物を精製して表題化合物 (2.51 g、91%) を得た。mp = 201–203°C。

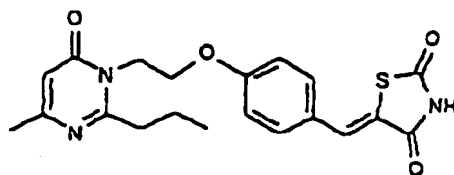
#### 方法 B

攪拌した、[4-[[2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル]メチレン]フェノキシ]酢酸 (1.9 g、6.75 mmol) のキシレン (15 mL) 溶液へ、塩化チオニル (2.46 mL、4.02 g、33.75 mmol) を加え、1 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、過剰の塩化チオニルを減圧下に除去した。残渣を 2-アミノ-N-メチルベンズアミド (920 mg、6.13 mmol) の酢酸 (10 mL) 及びキシレン (10 mL) 溶液に加え、25°C で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、生成物を精製し、表題化合物 (2.4 g、86%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 12.21 (s, 1H, D<sub>2</sub>O exchangeable), 11.7 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O exchangeable), 8.63 (d, J = 8.30 Hz, 1H), 7.96 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O exchangeable), 7.65 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.80 Hz, 1H), 7.30–6.96 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.48 (dd, J = 9.6, 3.70 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 13.70, 3.70 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 13.70, 9.60 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 3.74 Hz, 3H).

#### 例 1

5-[4-[2-[4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン:



トルエン中の、[4-[2-[4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1,

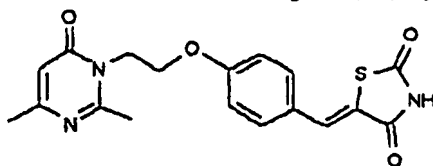
6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] ベンズアルデヒド (10 g、24.5 mmol) (調製例1で得たもの)、チアゾリジン-2, 4-ジオン (3.5 g、30 mmol)、安息香酸 (388 mg、3.18 mmol) 及びピペリジン (352  $\mu$ l、303 mg、3.68 mmol) の混合物を、水を連続的に除去しながら1時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、得られた結晶性化合物を濾過し、水で洗浄し、乾燥して表題化合物 (12.3 g、99%) を得た。

mp 240–242°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.40 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 7.75 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.45–4.15 (m, 4H), 2.91 (t,  $J = 7.65$  Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.90–1.65 (m, 2H), 1.06 (t,  $J = 7.65$  Hz, 3H).

## 例 2

5-[4-[2-[2, 4-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン:



表題化合物 (0.98 g、95%) を、4-[2-[2, 4-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] ベンズアルデヒド (0.8 g、2.8 mmol) (調製例2で得たもの) 及びチアゾリジン-2, 4-ジオン

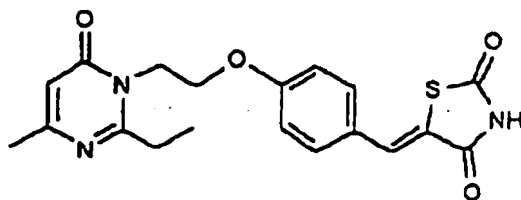
(0.344 g、2.8 mmol) から、例1で説明したのと同様の方法で得た。mp 235°C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.50 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 7.80 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.40$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.40$  Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.52–4.30 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).



## 例 3

5-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン:

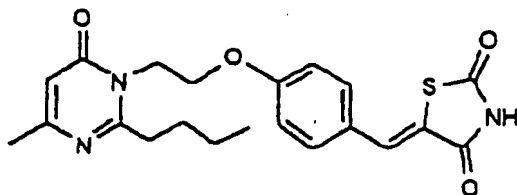


表題化合物 (2.13 g, 92%) を、4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]ベンズアルデヒド (1.7 g, 5.94 mmol) (調製例 3 で得たもの) 及びチアゾリジン-2,4-ジオン (0.695 g, 5.94 mmol) から、例 1 で説明したのと同様の方法で得た。mp 248-250°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.25 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 7.78 (s, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.40 \text{ Hz}$ , 2H), 7.0 (d,  $J = 7.40 \text{ Hz}$ , 2H), 6.20 (s, 1H), 4.48-4.24 (m, 4H), 3.0 (q,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 2H), 2.20 (s, 3H), 1.28 (t,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 3H).

## 例 4

5-[4-[2-[2-ブチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン:



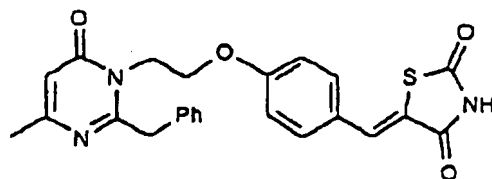
表題化合物 (1.2 g, 83%) を、4-[2-[2-ブチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]ベンズアルデヒド (1.1 g, 3.5 mmol) (調製例 4 で得たもの) 及びチアゾリジン-2,4-ジオン (410 mg, 3.5 mmol) から、例 1 で説明したのと同様の方

法で得た。mp 209°C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.80 (s, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.63$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.63$  Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.55-4.22 (m, 4H), 2.95 (t,  $J = 7.47$  Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.85-1.60 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.10$  Hz, 3H).

#### 例 5

5-[4-[2-[2-ベンジル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン:



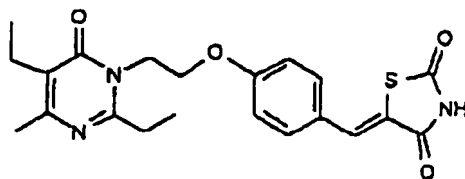
表題化合物 (1.70 g, 66%) を、4-[2-[2-ベンジル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] ベンズアルデヒド (2.0 g, 5.74 mmol) (調製例 5 で得たもの) 及びチアゾリジン-2, 4-ジオン (0.74 g, 6.4 mmol) から、例 1 で説明したのと同様の方法で得た。mp 223°C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.74 (s, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.71$  Hz, 2H), 7.40-7.10 (m, 5H), 6.95 (d,  $J = 8.71$  Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.35-4.10 (m, 4H), 2.32 (s, 3H).

#### 例 6

5-[4-[2-[2, 5-ジエチル-4-メチル-(3-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-

ジオン:

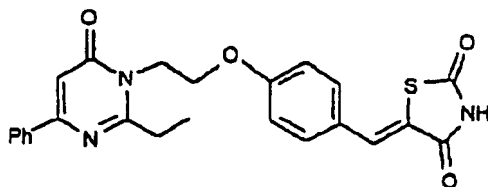


表題化合物 (881mg、92%) を、4-[2-[2-エチル-4-フェニル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] ベンズアルデヒド (730mg、2.32mmol) (調製例6で得たもの) 及びチアソリジン-2,4-ジオン (451mg、2.55mmol) から、例1で説明したのと同様の方法で得た。mp 252-254°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.08(bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 7.69(s, 1H), 7.44(d,  $J=8.58\text{Hz}$ , 2H), 6.97(d,  $J=8.58\text{Hz}$ , 2H), 4.50-4.20(m, 4H), 2.93(q,  $J=7.43\text{Hz}$ , 2H), 2.50(q,  $J=7.43\text{Hz}$ , 2H), 2.26(s, 3H), 1.33(t,  $J=7.43\text{Hz}$ , 3H), 1.07(t,  $J=7.43\text{Hz}$ , 3H).

#### 例7

5-[4-[2-[2-エチル-4-フェニル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアソリジン-2,4-ジオン:



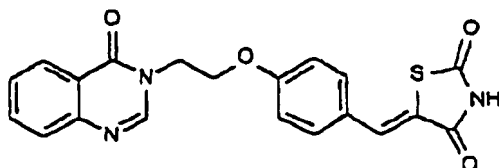
表題化合物 (2.2g、88%) を、4-[2-[2-エチル-4-フェニル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] ベンズアルデヒド (2.09g、6.0mmol) (調製例7で得たもの) 及びチアソリジン-2,4-ジオン (0.702g、6.0mmol) から、例1で説明したのと同様の方法で得た。mp 234°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.58(bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 8.22-8.05(m, 2H), 7.74(s,

1H), 7.66-7.38(m, 5H), 7.11 (d,  $J = 8.30\text{Hz}$ , 2H), 6.92 (s, 1H), 4.48-4.20 (m, 4H), 3.06 (q,  $J=7.06\text{Hz}$ , 2H), 1.35 (t,  $J = 7.06\text{ Hz}$ , 3H).

### 例 8

5- [4- [2- [4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン:

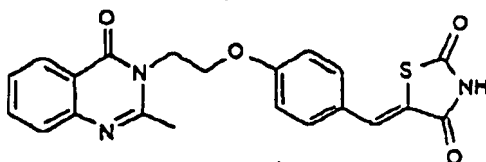


表題化合物 (1. 91 g、84%) を、4- [2- [4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] ベンズアルデヒド (1. 7 g、5. 78 mmol) (調製例 9 で得たもの) 及びチアゾリジン-2, 4-ジオン (678 mg、5. 79 mmol) から、例 1 で説明したのと同様の方法で得た。mp 242-244°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.56 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d,  $J=7.89\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (t,  $J = 7.47\text{ Hz}$ , 1H), 7.72 (s, 1H), 7.72-7.50 (m, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.72\text{ Hz}$ , 2H), 7.11 (d,  $J = 8.72\text{ Hz}$ , 2H), 4.40 (s, 4H).

### 例 9

5- [4- [2- [2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン:



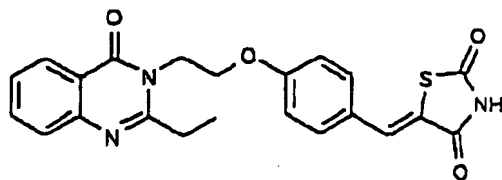
表題化合物 (4. 28、93%) を、4- [2- [2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] ベンズアルデヒド (3. 4 g、11. 04 mmol) (調製例 10 で得たもの) 及びチアゾリジン-2, 4-ジオン (1. 6 g、13. 8 mmol) から、例 1 で説明したのと同様の方法で

得た。mp 278°C。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.58 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 8.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.89-7.44 (m, 6H), 7.03 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.58-4.42 (m, 2H), 4.42-4.25 (m, 2H), 2.81 (s, 3H).

#### 例 10

5- [4- [2- [2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン:

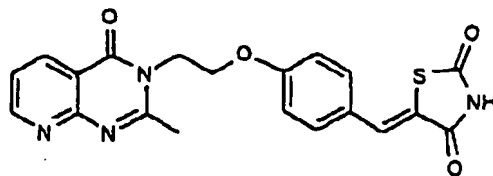


表題化合物 (0.42、92%) を、4- [2- [2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] ベンズアルデヒド (0.35 g、1.08 mmol) (調製例 11 で得たもの) 及びチアゾリジン-2, 4-ジオン (0.16 g、1.4 mmol) から、例 1 で説明したのと同様の方法で得た。mp 257°C。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.58 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 8.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.82-7.44 (m, 6H), 7.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.40-4.30 (m, 2H), 3.08 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.37 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

#### 例 11

5- [4- [2- [8-アザ-2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン:



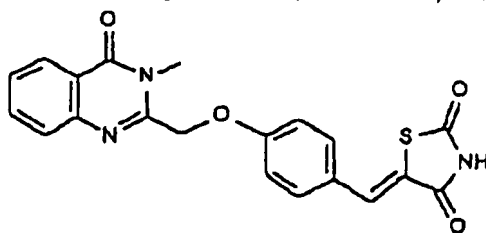
表題化合物 (0.25、68%) を、4-[2-[8-アザ-2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-3-キナゾリニル]エトキシ]ベンズアルデヒド (0.28 g、0.9 mmol) (調製例 12 で得たもの) 及びチアゾリジン-2,4-ジ

オン (0.106 g、0.9 mmol) から、例 1 で説明したのと同様の方法で得た mp 276°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.00-8.90 (m, 1H), 8.51 (d,  $J = 7.30$  Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.50-4.38 (m, 2H), 2.85 (s, 3H).

#### 例 12

5-[4-[3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-キナゾリニル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン:

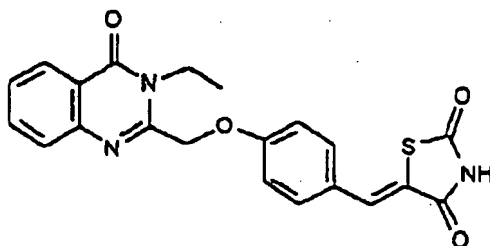


表題化合物 (11.10 g、96%) を、4-[3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-キナゾリニル]メトキシ]ベンズアルデヒド (9.0 g、30.61 mmol) (調製例 13 で得たもの) 及びチアゾリジン-2,4-ジオン (36 g、30.61 mmol) から、例 1 で説明したのと同様の方法で得た。mp 280°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.38 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 8.19 (d,  $J = 7.47$  Hz, 1H), 7.82-7.60 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.60-7.48 (m, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).

### 例 13

5- [4- [ [3-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン:

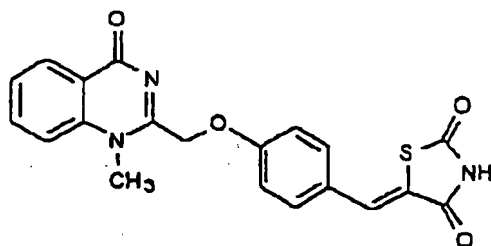


表題化合物 (3.3 g、83%) を、4- [ [3-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] ベンズアルデヒド (3.0 g、9.74 mmol) (調製例 14 で得たもの) 及びチアゾリジン-2, 4-ジオン (1.14 g、9.74 mmol) から、例 1 で説明したのと同様の方法で得た。mp 260-261°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.58 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 8.18 (d,  $J = 7.88$  Hz, 1H), 7.92-7.74 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74-7.54 (m, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.14 (q,  $J = 6.84$  Hz, 2H), 1.34 (t,  $J = 6.84$  Hz, 3H).

### 例 14

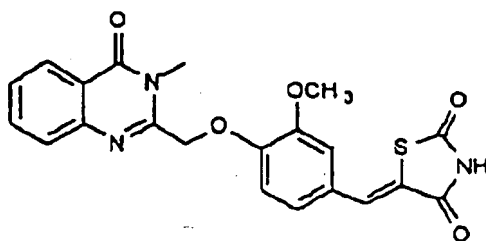
5- [4- [ [1-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン:



表題化合物 (310mg、79%) を、4-[[1-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-キナゾリニル]メトキシ]ベンズアルデヒド (294mg、1.0mmol) (調製例15で得たもの) 及びチアゾリジン-2,4-ジオン (117mg、1.0mmol) から、例1で説明したのと同様の方法で得た。  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.09 (d,  $J = 7.88$  Hz, 1H), 8.00-7.04 (m, 4H), 7.58 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

#### 例 15

5-[3-メトキシ-4-[[3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-キナゾリニル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン:



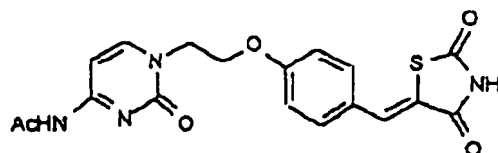
表題化合物 (235mg、90%) を、3-メトキシ-4-[[3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-キナゾリニル]メトキシ]ベンズアルデヒド (200mg、0.62mmol) (調製例16で得たもの) 及びチアゾリジン-2,4-ジオン (79mg、0.68mmol) から、例1で説明したのと同様の方法で得た。mp 244-246°C。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ +CDCl $_3$ ):  $\delta$  12.25 (bs, 1H, D $_2$ O 交換可能), 8.02 (d,  $J = 7.20$  Hz, 1H), 7.82-7.60 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (t,  $J = 7.20$  Hz, 1H), 7.38-7.03 (m, 3H), 5.52 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).



## 例 16

5-[4-[2-[4-アセチルアミノ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン



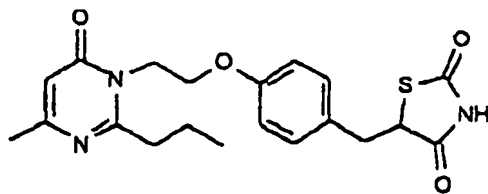
表題化合物 (1.8 g, 81%) を、4-[2-[4-アセチルアミノ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] ベンズアルデヒド (1.7 g, 5.65 mmol) (調製例 8 で得たもの) 及びチアゾリジン-2, 4-ジオン (0.661 g, 5.65 mmol) から、例 1 で説明したのと同様の方法で得た。

mp 274°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.56 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 10.85 (s, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 8.11 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.30$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 7.20$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.30$  Hz, 2H), 4.40-4.05 (m, 4H), 2.08 (s, 3H).

## 例 17

5-[4-[2-[4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン:



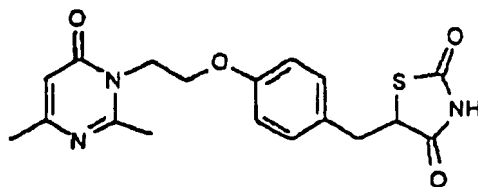
例 1 でえら得た 5-[4-[2-[4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリ

ジン-2, 4-ジオン (5.0 g, 12.46 mmol) の1, 4-ジオキサン (75 ml) 溶液を10%パラジウム-炭 (palladium on charcoal) (12.0 g) の存在下、60 psiの圧力で40時間水素を用いて還元した。混合物を、セライト床を通して濾過した。濾液を減圧下に乾燥するまで蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (溶出液として2:1 EtOAc/石油エーテル) で精製し、次いで結晶化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) して表題化合物 (4.6 g, 92%) を得た。mp 144–146°C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.25 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 7.12 (d,  $J = 8.48$  Hz, 2H), 6.79 (d,  $J = 7.48$  Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.47 (dd,  $J = 9.36, 4.06$  Hz, 1H), 4.41 (t,  $J = 4.47$  Hz, 2H), 4.26 (t,  $J = 4.47$  Hz, 2H), 3.41 (dd,  $J = 14.11, 4.06$  Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J = 14.11, 9.36$  Hz, 1H), 2.92 (t,  $J = 7.63$  Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.90–1.60 (m, 2H), 1.05 (t,  $J = 7.65$  Hz, 3H).

#### 例 18

5-[4-[2-[2, 4-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン:

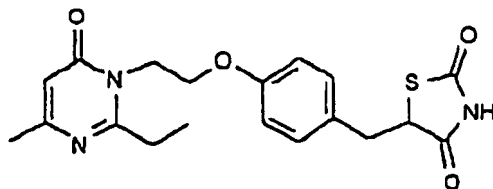


表題化合物 (850 mg, 85%) を、5-[4-[2-[2, 4-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン (1.0 g) (例2で得られたもの) から、例17で説明したのと同様の手順で得た。mp 170°C。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.15 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 7.14 (d,  $J = 8.30$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 8.30$  Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.50 (dd,  $J = 9.13, 3.73$  Hz, 1H), 4.48–4.20 (m, 4H), 3.41 (dd,  $J = 14.12, 3.73$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 14.12, 9.13$  Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

#### 例 19

5-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン  
:



方法A:

表題化合物 (820mg, 82%) を、5-[4-[2-[2-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン (1.0g, 2.6mmol) (例3で得られたもの) から、例17で説明したのと同様の手順で得た。

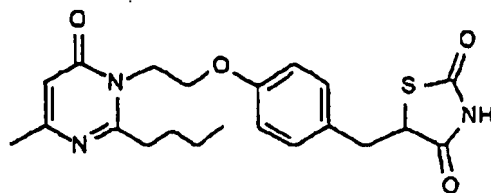
方法B:

5-[4-[2-[2-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチル]-2-イミノチアゾリジン-4-オン (1.9

3g, 5.0mmol) (調製例26から得たもの) のエタノール (15ml) の攪拌した溶液に、2N HCl (10ml) を加え、12時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールを減圧下に除去した。水層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で中和し、EtOAc (3×20ml) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して表題化合物 (1.63g, 84%) を得た。これを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-石油エーテルから結晶化した。mp 148 °C。メタノールからの結晶化で表題化合物の他の多形体を得た。mp 155 °C。  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.65 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O 交換可能), 7.12 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.48 (dd, J = 9.27, 3.83 Hz, 1H), 4.42 (t, s = 4.57 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 4.57 Hz, 2H), 3.41 (dd, J = 14.11, 3.83 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 14.11, 9.27 Hz, 1H), 2.99 (q, J = 7.47 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.47 Hz, 3H).

例20

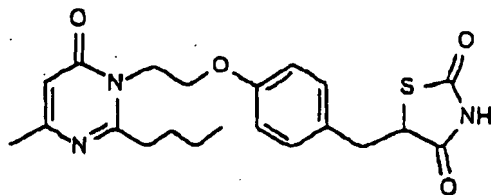
5-[4-[2-[2-ブチル-4-オキソ-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン:



表題化合物 (780mg、78%) を、5-[4-[2-[2-ブチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン (1.0g) (例4で得られたもの) から、例17で説明したのと同様の手順で得た。mp 150-152°C  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.53 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O 交換可能), 7.13 (d, J = 8.40Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.40Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.45 (dd, J = 9.22, 3.83 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 4.57 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 4.57 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 14.12 Hz, 3.83 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.12, 9.22 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 7.47 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.58-1.32 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.38 Hz, 3H).

#### 例21

5-[4-[2-[2-エチル-4-フェニル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン:

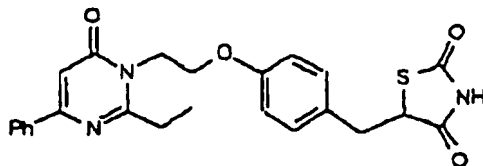


表題化合物 (300mg、50%) を、5-[4-[2-[2-エチル-4-フェニル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン (600mg、1.38mmol) (例7で得られたもの) から、例17で説明したのと同様の手順で得た。mp 178°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.20-7.95 (m, 2H), 7.55-7.35 (m, 3H), 7.12 (d,  $J = 8.30$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 8.30$  Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.60-4.40 (m, 3H), 4.40-4.20 (m, 2H), 3.41 (dd,  $J = 14.1, 3.65$  Hz, 1H), 3.09 (dd および q オーバーラップ, 3H), 1.46 (t,  $J = 7.30$  Hz, 3H).

## 例 2 2

5-[4-[[3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン:



### 方法 A:

表題化合物 (750 mg, 75%) を、5-[4-[[3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン (1.0 g) (例 12 で得られたもの) から、例 17 で説明

したのと同様の手順で得た。

### 方法 B:

[4-[[2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル] メチル] フェノキシ] 酢酸 (1.9 g, 6.75 mmol) (調製例 38 で得られたもの) の攪拌したジクロロメタン (15 ml) 溶液へ、トリエチルアミン (1.876 ml, 1.36 g, 13.48 mmol) を、次いで塩化ピバロイル (0.913 ml, 899 mg, 5.46 mmol) を  $0^\circ\text{C}$  で加え、 $0^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌を継続した。上記反応混合物を、2-アミノ-N-メチルベンズアミド (920 mg, 6.13 mmol) の酢酸 (20 ml) 溶液に加え、24 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸を減圧下に除去した。残渣に、水 (50 ml) を加え、 $\text{CHCl}_3$  ( $3 \times 25$  ml) で抽出した。 $\text{CHCl}_3$  抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮して表題化合物 (2.16 g, 81%)

mp 190°Cを得た。

方法C：

[4-[[2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル]メチル]フェノキシ酢酸 (33 g, 0.117 mol) の攪拌したジクロロメタン (300 mL) 溶液へ、トリエチルアミン (35.4 mL, 0.254 mol)、次いで塩化ピパロイル (17.3 mL, 0.127 mol) を0°Cで加え、0°Cで1時間攪拌した。反応混合物を、2-アミノ-N-メチルベンズアミド (16 g, 0.106 mol) の、酢酸 (300 mL) 及びキシレン (300 mL) 混合物の溶液に加え、18時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。生成物を精製し、表題化合物 (35.5 g, 85%) を得た。

方法D：

[4-[[2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル]メチル]フェノキシ酢酸 (1.9 g, 6.75 mmol) の攪拌したジクロロメタン (15 mL) 溶液へ、トリエチルアミン (1.876 mL, 899 mg, 5.46 mmol)、次いで塩化ピパロイル (0.913 mL, 5.46 mmol) を0°Cで加え、0°Cで1時間攪拌した。上記反応混合物を、2-アミノ-N-メチルベンズアミド (920 mg, 6.13 mmol) の、pTsOH・H<sub>2</sub>O (646 mg, 3.4 mmol) を含有するキシレン (20 mL) 溶液に加え、24時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、

キシレンを減圧下に除去した。水 (50 mL) を残渣に加え、CHCl<sub>3</sub> (3 × 25 mL) で抽出した。CHCl<sub>3</sub>抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して表題化合物 (1.79 g, 58%) を得た。

方法E：

[4-[[2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル]メチル]フェノキシ酢酸 (1.0 g, 3.56 mmol) の攪拌したキシレン (10 mL) 溶液へ、塩化チオニル (1.6 mL, 2.12 g, 17.8 mmol) を加え1時間還流した。反応混合物を25°Cに冷却し、過剰の塩化チオニルを除去し、次いで、酢酸 (10 mL) とキシレン (5 mL) の混合物中の2-アミノ-N-

メチルベンズアミド (534 mg、3.56 mmol) の溶液に加え、20 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。水 (20 mL) を残渣に加え、 $\text{CHCl}_3$  (3 × 25 mL) で抽出した。 $\text{CHCl}_3$  抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮して表題化合物 (750 mg、54%) を得た。

方法 F :

5-[[4-N-メチルベンズアミド-2-イル] アミノカルボニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン (1.0 g) (調製例 39 で得られたもの) を 180°C で 8 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、 $\text{EtOAc}$  (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮した。

方法 G :

表題化合物 (345 mg、34%) を、5-[[4-[[3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン (1.0 g) (例 12 で得られたもの) から、調製例 37、方法 B で説明したのと同様の手順で調製した。

多形体 :

多形体 I :

上記方法の何れか 1 つでえら得れた、5-[[4-[[3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン (10 g) をジオキサン (200 mL) 中で 60°C まで温めて溶

解した。この溶液を 30~50 mL まで濃縮し、これに、メタノールを加え、15~30 分攪拌した。沈澱した白色固体を濾通し、乾燥して多形体 I を得た。これは 198°C で DSC 吸熱を有する。

多形体 II :

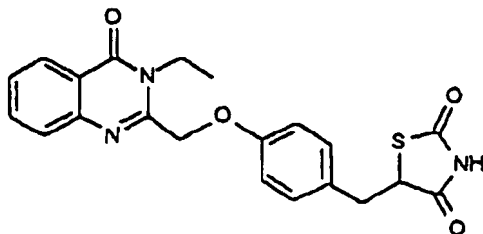
上記方法の何れが 1 つでえら得れた、5-[[4-[[3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリ

ジン-2, 4-ジオン (10 g) をアセトン (300 mL) に溶解した。この溶液を30~50 mL まで濃縮し、メタノールを加えた。15~30分攪拌した後、沈殿した白色固体を濾過し、乾燥して多形体IIを得た。これは180°CでDSC吸熱を有する。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.70 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 8.31 (d,  $3 = 7.89$  Hz, 1H), 7.88-7.68 (m, 2H), 7.60-7.45 (m, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.46$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.46$  Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.50 (dd,  $J = 9.22, 3.90$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.45 (dd,  $J = 14.11, 3.90$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 14.11, 9.22$  Hz, 1H).

### 例 2 3

5- [4- [ [3-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン



#### 方法 A :

表題化合物 (1. 186 g、58%) を、5- [4- [ [3-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン (2. 035 g、5. 0 mmol) (例 13 から得られたもの) から、例 17 で説明したのと同様の手順で得た。

#### 方法 B :

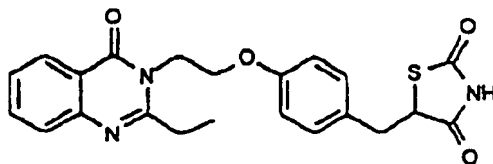
表題化合物 (278 mg、68%) を、4- [ [2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル] メチル] フェノキシ] 酢酸 (281 mg、1. 0 mmol) (調製例 38 から得たもの) 及び 2-アミノ-N-メチルベンズアミド (164 mg、1. 0 mmol) から、例 22、方法 B で説明したのと同様の手順で得た。mp = 218°C。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.20 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 8.30 (d,  $J$  7.84 Hz, 1H), 7.84-7.64(m, 2H), 7.60-7.48 (m, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 8.46 Hz, 2H), 7.02 (d,  $J$  = 8.46 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.51(dd,  $J$  = 9.30, 3.95 Hz, 1H), 3.94 (q,  $J$  = 6.92 Hz, 2H), 3.42 (dd,  $J$  = 14.12, 3.95 Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J$  = 14.2, 9.30 Hz, 1H), 1.35 (t,  $J$  = 6.92 Hz, 3H).

#### 例 2 4

5-[4-[2-[2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン



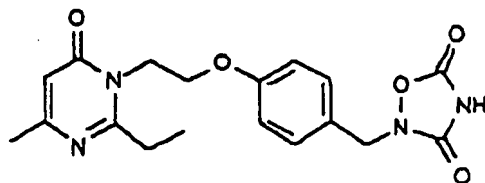
表題化合物 (173 g、82%) を、5-[4-[2-[2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-4-オン (211 mg、0.5 mmol) (調製例 27 から得られたもの) から、例 19 (方法 B) で説明したのと同様の手順で得た。mp 178-180°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.24 (d,  $J$  = 7.88 Hz, 1H), 7.80-7.60 (m, 2H), 7.43 (t,  $J$  = 7.56 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 8.63 Hz, 2H), 6.80 (d,  $J$  = 8.63 Hz, 2H), 4.54 (t,  $J$  = 5.03 Hz, 2H), 4.46 (dd,  $J$  = 9.22, 3.83 Hz, 1H), 4.32 (t,  $J$  = 5.03 Hz, 2H), 3.40 (dd,  $J$  = 14.35, 3.83 Hz, 1H), 3.20-2.90 (m, 3H), 1.43 (t,  $J$  7.48 Hz, 3H).

#### 例 2 5

2-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-

1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル]-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-3, 5-ジオン:



## 方法A:

N-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] ベンジル]-N-ヒドロキシ尿素 (346 mg、1.0 mmol) (調製例19で得られたもの) の、攪拌した水 (2 ml) 溶液へ、1 N NaOH (3 mL)、次いでクロロ酢酸エチル (191  $\mu$ l、2.17 mg、2.0 mmol) を加え、30°Cで1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、pH 3.0まで酸性化し、EtOAc (3  $\times$  10 ml) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して表題化合物 (283 mg、76%) を得た。

## 方法B:

[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] ベンジルヒドロキシルアミン (304 mg、1.0 mmol) (調製例18で得られたもの) の無水THF (4.0 ml) の冷却した溶液へ、N-(クロロカルボニル) イソシアネート (88  $\mu$ l、1.16 mg、1.1 mmol) を滴下した。この混合物を30分攪拌し、2 N HCl にあけ、EtOAc (3  $\times$  10 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を、食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して表題化合物 (254 mg、71%) を得た。

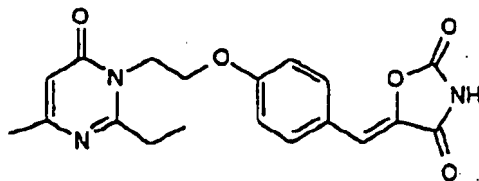
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12.40 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O 交換可能), 7.25 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.40-4.25 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 2.91 (q, J = 7.56 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.56 Hz, 3H).

## 例26

2-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン]-オキサゾリジン-2,4

ージ

オン:

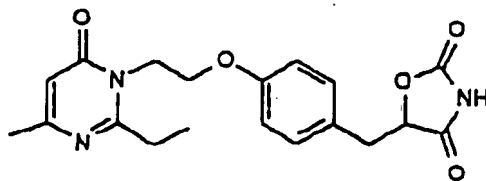


5-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチレン]-2-チオ-1,3-オキサゾリジン-4-オン (100mg, 0.259mmol) (調製例30から得られたもの) の乾燥DMF (2ml) の攪拌溶液に、3-クロロ過安息香酸 (179mg, 0.68mmol) を0℃で加え、0℃から10℃で30分、次いで30℃で5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (10ml) で希釈し、水 (5ml)、次いで食塩水 (5ml) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥して濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (72mg, 75%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.68 (d, s = 8.72 Hz, 2H), 6.91 (d, s = 8.72 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 4.38-4.00 (m, 2H), 3.12 (q, s = 7.47 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.35 (t, s = 7.47 Hz, 3H).

## 例27

5-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチル]-オキサゾリジン-2,4-ジオン:



方法A:

5-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン]-オキサゾリジン-2, 4-ジ

オン (100mg) (例26から得られたもの) の1, 4-ジオキサン (10ml) の溶液を、10%パラジウム-炭 (palladium on charcoal) (20mg) 存在下、水素を用いて、50psiの圧力で24時間還元した。この混合物をセライト床を通して濾過した。濾液を減圧下に乾燥するまで蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (溶出液として2:1 EtOAc/石油エーテル) で精製し、表題化合物 (90mg, 90%) を得た。

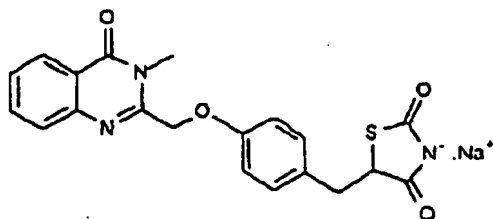
方法B:

エチル 3-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニル]-2-ヒドロキシプロパノエート (93mg, 0.25mmol) (調製例29で得られたもの)、尿素 (30mg, 0.5mmol) 及びナトリウムメトキシド (22mg, 0.4mmol) の、メタノール (0.5ml) 及びエタノール (2.0ml) 混合溶液を30℃で2時間攪拌し、次いで2時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、2N HCl でpH4まで酸性化し、酢酸エチル (2×10ml) で抽出した。有機抽出物を合わせ、水 (5mL)、食塩水 (5mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して表題化合物 (35mg, 38%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.14 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.95 (t, J = 4.82 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 4.94 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 4.94 Hz, 2H), 3.38-3.00(m, 2H), 3.00 (q, J = 7.42 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.42 Hz, 3H).

例28

5-[4-[ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル]-チアゾリジン-2, 4-ジオン ナトリウム塩:



5-[4-[[3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-キナゾリニル]メトキシ]フェニルメチル]-チアゾリジン-2,4-ジオン (21.0 g、532 mmol) (例22で得られたもの) の、攪拌したメタノール (200 ml) 懸濁液へ、ナトリウムメトキシド (11.45 g、212 mmol) のメタノール (25 ml) 溶液 30℃ で滴下した。この間に懸濁物がゆっくりと完全に溶解し、白色の固体が沈澱し、これを更に1時間攪拌した。この固体を濾過し、メタノール (20 ml) で洗浄し、乾燥して表題化合物 (20.6 g、93%) を得た。mp 235℃。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.16 (d, J = 7.47 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.47 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.47 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.47 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 10.34, 3.36 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.30 (dd, J = 13.82, 3.36 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 13.82, 10.34 Hz, 1H).

多形体:

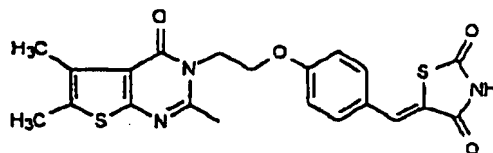
反応を、種々の溶媒中で、異なった等量の塩基及び異なった量の溶媒を用いて行った。

異なった多形体を、以下の表に示した、使用した条件に従って得た。

S.No.	多形体	化合物			DSC発熱
		遊離の酸	溶媒/mL	NaOMeの量	
1.	多形体 I	1 g	イソプロパノール-10mL	1.5 eq	280 °C
2.	多形体 II	1 g	メタノール-15mL	2.0 eq	276 °C
3.	多形体 III	1 g	メタノール-15mL	2.0 eq	272 °C
4.	多形体 IV	1 g	メタノール-5mL	1.5 eq	263 °C
5.	多形体 V	1 g	メタノール-10mL	1.1 eq	185 °C

## 例29

5-[4-[2-[2,5,6-トリメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-チエノー[2,3-d]-ピリミジン-3-イル]エトキシ]フェニルメチレン]-チアゾリジン-2,4-ジオン:

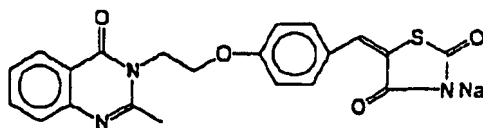


表題化合物 (550 mg、85%) を、4-[2-[2,5,6-トリメチル-4-オキソ-チエノ-3-ピリミジニル] エトキシ] ベンズアルデヒド (500 mg、1.46 mmol) (調製例 31 で得たもの) 及びチアゾリジン-2,4-ジオン (257 mg、2.2 mmol) から、例 1 で説明したのと同様の手順で得た。mp 280°C。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.52 (bs, 1H, D<sub>2</sub>O 交換可能), 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.39 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.39 Hz, 2H), 4.50-4.20 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

### 例 30

5-[4-[2-[2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2,4-ジオン ナトリウム塩:



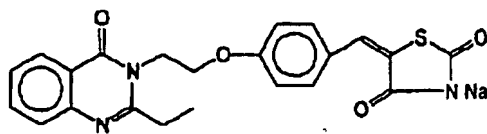
表題化合物 (385 mg、90%) を、5-[4-[2-[2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2,4-ジオン (例 9 で得たもの) (407 mg、1.0 mmol)

1) から、例 28 で説明したのと同様の手順で得た。mp 280°C (分解)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> + CDCl<sub>3</sub>): δ 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.55-4.40 (m, 2H), 4.40-4.25 (m, 2H), 2.75 (s, 3H).

### 例 31

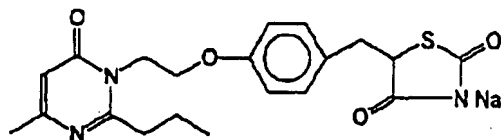
5-[4-[2-[2-エチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-3-キナゾリニル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン ナトリウム塩:



表題化合物 (405 mg、91%) を、5-[4-[2-[2-エチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-3-キナゾリニル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン (例10で得たもの) (421 mg、1.0 mmol) から、例28で説明したのと同様の手順で得た。mp 250°C (分解)。  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> + CDCl<sub>3</sub>): δ 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60-7.45 (m, 4H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.60-4.45 (m, 2H), 4.45-4.32 (m, 2H), 3.10 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

### 例32

5-[4-[2-[4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオンナトリウム塩:

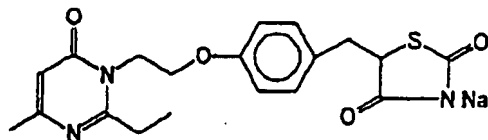


表題化合物 (460 mg、88.5%) を、5-[4-[2-[4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン (例17で得たもの) (560 mg、1.21 mmol) から、例28で説明したのと同様の手順で得た。mp 280°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.09 (d,  $J = 8.53$  Hz, 2H), 6.78 (d,  $J = 8.53$  Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.38-4.25 (m, 2H), 4.25-4.10 (m, 2H), 4.06 (dd,  $J = 10.47, 3.42$  Hz, 1H), 3.28 (dd,  $J = 13.69, 10.47$  Hz, 1H), 2.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.62 (dd,  $J = 13.69, 3.42$  Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.71 (q,  $J = 7.47$  Hz, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.47$  Hz, 3H).

### 例 3 3

5- [4- [2- [2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン ナトリウム塩 :



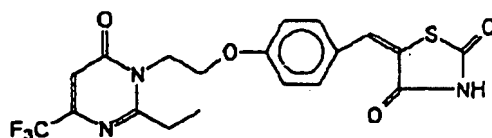
表題化合物 (0.6 g、96.4%) を、5- [4- [2- [2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン (0.6 g、1.55 mmol) (例 19 で得たもの) から、例 28 で説明したのと同様の手順で得た。mp 258-260°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.10 (d,  $J = 7.53$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 7.53$  Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.32 (t,  $J = 5.26$  Hz, 2H), 4.16 (t,  $J = 5.26$  Hz, 2H), 4.10 (dd,  $J = 9.6, 3.4$  Hz, 1H), 3.4-3.25 (dd  $J = 13.6, 9.62$  Hz, 1H), 2.91 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.59 (dd,  $J = 13.6, 3.4$  Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.25 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

### 例 3 4

5- [4- [2- [2-エチル-4-トリフルオロメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン :



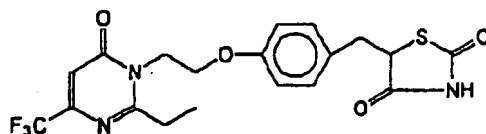


表題化合物 (550mg) を、[4-[2-[2-エチル-4-トリフルオロメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]ベンズアルデヒド (700mg、2.05mmol) (調製例36で得たもの) 及びチアゾリジン-2,4-ジオン (240mg、2.05mmol) から、例1で説明したのと同様の手順で得た。mp > 250°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.70 (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.50 (t,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 4.35 (t,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 3.11 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

### 例35

5-[4-[2-[2-エチル-4-トリフルオロメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン:

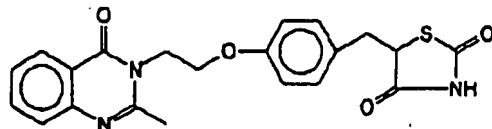


表題化合物 (0.6g、66%) を、例34で得た5-[4-[2-[2-エチル-4-トリフルオロメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン (0.45g、1.025mmol) から、例17で説明したのと同様の手順で得た。mp 135°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.11 (d,  $J = 8.53$  Hz, 2H), 6.77 (d,  $J = 8.53$  Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 4.46 (t,  $J = 4.68$  Hz, 2H), 4.28 (t,  $J = 4.68$  Hz, 2H), 3.4 (dd,  $J = 14.21, 3.83$  Hz, 1H), 3.20-2.98 (m, 3H), 1.38 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H).

## 例 3 6

5-[4-[2-[2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン:



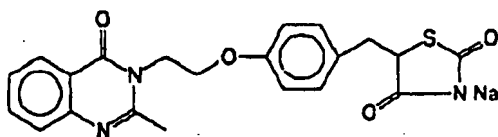
表題化合物 (1.6 g、89%) を、5-[4-[2-[2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチル] -2-イミノチアゾリジン-4-オン (1.8 g、4.4 mmol) (調製例 35 から得たもの) から、例 19 (方法 B) で説明したのと同様の手順で得た。mp 242-244°C。

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.98 (bs, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  交換可能), 8.11 (d,  $J = 7.50\text{ Hz}$ , 1H),

7.80 (t,  $J = 7.50\text{ Hz}$ , 1H), 7.59 (d,  $J = 7.50\text{ Hz}$ , 1H), 7.48 (t,  $J = 7.50\text{ Hz}$ , 1H), 7.14 (d,  $J = 8.35\text{ Hz}$ , 2H), 6.89 (d,  $J = 8.35\text{ Hz}$ , 2H), 4.85 (dd,  $J = 9.03, 4.20\text{ Hz}$ , 1H), 4.45 (t,  $J = 5.14\text{ Hz}$ , 2H), 4.27 (t,  $J = 5.14\text{ Hz}$ , 2H), 3.28 (dd,  $J = 14.12, 4.20\text{ Hz}$ , 1H), 3.04 (dd,  $J = 14.12, 9.03\text{ Hz}$ , 1H), 2.71 (s, 3H).

## 例 3 7

5-[4-[2-[2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン ナトリウム塩:



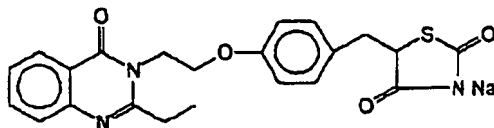
表題化合物 (348 mg、81%) を、5-[4-[2-[2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン (409 mg、1 mmol) (例 36 で得たもの)

から、例 28 で説明したのと同様の手順で得た。mp 317°C。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.11 (d,  $J = 7.88$  Hz, 1H), 7.79 (t,  $J = 7.05$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 7.88$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.05$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.40$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.40$  Hz, 2H), 4.44 (t,  $J = 5.40$  Hz, 2H), 4.26 (t,  $J = 5.40$  Hz, 2H), 4.06 (dd,  $J = 10.43, 3.42$  Hz, 1H), 3.28 (dd,  $J = 13.8, 3.42$  Hz, 1H), 2.62 (dd,  $J = 13.8, 10.43$  Hz, 1H), 2.71 (s, 3H).

### 例 38

5- [4- [2- [2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン ナトリウム塩:



表題化合物 (700mg、68%) を、5- [4- [2- [2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾ

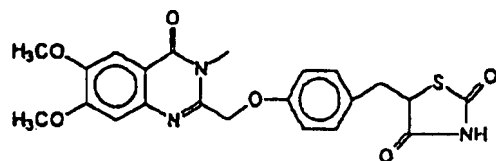
リジン-2, 4-ジオン (978mg、2.3mmol) (例 24 で得たもの)

から、例 28 で説明したのと同様の手順で得た。mp 280°C。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.15 (d,  $J = 7.89$  Hz, 1H), 7.82 (t,  $J = 7.89$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 7.89$  Hz, 1H), 7.51 (t,  $J = 7.89$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.40$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.40$  Hz, 2H), 4.48 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.27 (t,  $J = 5.40$  Hz, 2H), 4.08 (dd,  $J = 10.39, 3.12$  Hz, 1H), 3.25 (dd,  $J = 10.39, 3.12$  Hz, 1H), 3.06 (q,  $J = 7.15$  Hz, 2H), 2.64 (dd,  $J = 13.82, 10.39$  Hz, 1H), 1.34 (t,  $J = 7.15$  Hz, 3H).

### 例 39

5- [4- [ [6, 7-ジメトキシ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン:

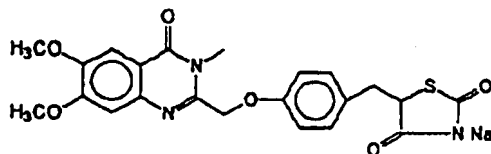


表題化合物 (1.0 g、44%) を、4-[[2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル]メチル]フェノキシ]酢酸 (1.05 g、5.0 mmol)、2-アミノ-N-メチルベンズアミド (1.5 g、5.34 mmol) から、例22で説明したのと同様の手順で得た。mp 252°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.61 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.5 (dd,  $J = 10.20, 3.30$  Hz, 1H), 4.0 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.45 (dd,  $J = 14.3, 3.30$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 14.3, 10.20$  Hz, 1H).

#### 例40

5-[4-[[6,7-ジメトキシ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-キナゾリニル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン ナトリウム塩:

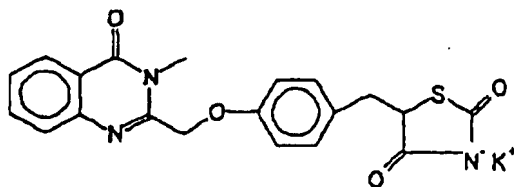


表題化合物 (140 mg、64%) を、5-[4-[[6,7-ジメトキシ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2-キナゾリニル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン (210 mg、0.46 mmol) (例39でえらもの) から、例28で説明したのと同様の手順で得た。mp 275°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.46 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.14 (d,  $J = 7.50\text{ Hz}$ , 2H), 6.98 (d,  $J = 7.50\text{ Hz}$ , 2H), 5.19 (s, 2H), 4.20 (dd,  $J = 10.50, 3.50\text{ Hz}$ , 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.32 (dd,  $J = 13.70\text{ Hz}, 3.50\text{ Hz}$ , 1H), 2.67 (dd,  $J = 13.7, 10.0\text{ Hz}$ , 1H).

#### 例 4 1

5- [4- [ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン カリウム塩:



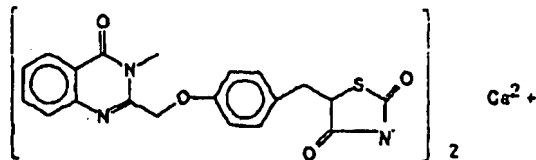
5- [4- [ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン (10.0 g、253 mmol) (例 2 2 で得たもの) のメタノール (100 mL) 攪拌溶液へ、 $t\text{BuOK}$  (3.40 g、30.3 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液を  $30^\circ\text{C}$  で滴下した。この間に懸濁物がゆっくりと完全に溶解し、白色の固体が沈澱し、これを更に 1 時間攪拌した。固体を濾過し、メタノール (20 mL) で洗浄し、乾燥して表題化合物 (9.8 g、90%) を得た。mp  $302^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.17 (d,  $J = 7.89\text{ Hz}$ , 1H), 7.85 (t,  $J = 7.52\text{ Hz}$ , 1H), 7.7 (d,  $J = 7.89\text{ Hz}$ , 1H), 7.58 (t,  $J = 7.52\text{ Hz}$ , 1H), 7.16 (d,  $J = 8.63\text{ Hz}$ , 2H), 7.01 (d,  $J = 8.63\text{ Hz}$ , 2H), 5.25 (s, 2H), 4.12 (dd,  $J = 10.47, 3.56\text{ Hz}$ , 1H), 3.62 (s, 3H), 3.32 (dd,

$J = 13.70, 3.56\text{ Hz}$ , 1H), 2.65 (dd,  $J = 13.70, 10.47\text{ Hz}$ , 1H).

#### 例 4 2

5- [4- [ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン カルシウム塩:

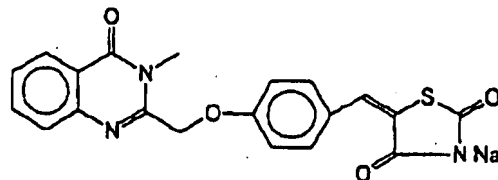


メタノール (40 mL) 中の 5- [4- [ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン (1.0 g, 2.53 mmol) (例 22 で得たもの) 及び  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  (94 mg, 1.27 mmol) の混合物を予め 100°C に加熱した油浴につけ、4 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールを減圧下、40~50°C で完全に除いた。得られた発泡性の固体をエーテルで粉末化した。得られた白色の結晶性化合物を濾過し、エーテル (5~10 mL) で洗浄し、乾燥して表題化合物 (1.025 g, 94%) を得た。mp 225°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.15 (d,  $J = 7.89$  Hz, 1H), 7.83 (t,  $J = 7.89$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.89$  Hz, 1H), 7.56 (t,  $J = 7.89$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.35$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.35$  Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.23 (dd,  $J = 10.38, 3.23$  Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.33 (dd,  $J = 13.70, 3.23$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J = 13.7, 10.38$  Hz, 1H)。

#### 例 43

5- [4- [ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン ナトリウム塩:



表題化合物 (1.89 g, 90%) を、5- [4- [ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン (2.0 g, 5.09 mmol) (例 12 で得たもの) から、例 28 で説明したのと同様の手順で得た。mp: 299°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.18 (d,  $J = 7.89$  Hz, 1H), 7.86 (t,  $J = 7.89$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 7.89$  Hz, 1H), 7.59 (t,  $J = 7.89$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.72$  Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.64 (s, 3H).

実験室動物のコロニーの突然変異及び食餌制限管理に対する異なった感受性が、可能な肥満及びインスリン抵抗性に関連したインスリン非依存性糖尿病を有する動物モデルを開発させた。マウスでの  $db/db$  又は  $ob/ob$  (Diabetes, (1982)31(1):1-6参照)、及び  $fa/fa$  及びツッカーラットのような遺伝的モデルが、疾患の病態生理学を理解するため、及び新規な項糖尿病用化合物の効果を試験するために (Diabetes, (1983)32:830-838; Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (1994), 46:1-57) 種々の研究室で開発されている。ジャクソン・ラボラトリー (Jackson Laboratory)、米国、により開発されたホモ接合の動物、C57 BL/KsJ- $db/db$  マウスは、肥満で、高血糖で、高インスリン血症であり、インスリン抵抗性である (J. Clin. Invest., (1990)85:962-967) が、ヘテロ接合のものは、脂肪がなく、血糖は正常である。 $db/db$  モデルでは、マウスは、年齢とともにインスリン欠乏症を累進的に進行させる。これは、血糖レベルが十分に制御されていない場合、ヒトII型糖尿病の後期で一般に観測される特徴である。膵臓の状態及びその進行は、モデルによって変化する。このモデルは、II型真性糖尿病のそれに似ているので、本発明の化合物を、血糖及びトリグリセリドを低下する活性に対して試験した。

本発明の化合物は、インスリン抵抗性を改善することにより血糖及びトリグリセリドを低下させる活性を示す。これは、以下の *in vivo* 試験で示された。

ジャクソン・ラボラトリー、米国、より調達した8から14週齢の、35から60グラムの体重を有する雌C57BL/KsJ- $db/db$  マウスを実験に使用した。該マウスに標準の食餌 (ナショナル・インスティテュート・オブ・ニュートリジョン (National Institute of Nutrition)、ハイデラバード、インド) 及び酸性化した水

を適宜与えた。300mg/dl以上の血糖を有する動物を試験に使用した。動

物の数は、各グループで4匹であった。

ランダムに血糖及びトリグリセリドのレベルを、EDTAを含有する管にヘパリン化したキャピラリーを用いて眼窩サイナスを通して血液(100 $\mu$ l)を集め、これを遠心して血症を得ることによって測定した。血症グルコース及びトリグリセリドのレベルを、グルコースオキシダーゼ及びグリセロール-3-PO<sub>4</sub>オキシダーゼ/ペルオキシダーゼ酵素法(Dr. Reddyの研究室、診断課キット(Dr. Reddy's Lab. Diagnostic Division Kits) ハイデラバード、インド)によりそれぞれ分光法で測定した。6日目に、生物学的活性を評価するために、試験化合物/ビヒクルの投与後1時間に血液サンプルを集めた。

試験化合物を、0.25%カルボキシメチルセルロースに懸濁させ、6日間毎日、経口胃管栄養法により10mgから100mg/kgの投与量で試験グループに投与した。対照グループは、ビヒクル(投与量10ml/kg)を与えた。トログリタゾン(Troglitazone)(100mg/kg、日用量)を標準薬として使用した。これはランダム血糖レベルを6日間で28%低下する。

試験化合物の血糖及びトリグリセリドを低下する活性は、以下の式に従って計算した。

$$\text{血糖/トリグリセリドを低下する活性(\%)} = 1 - \frac{DT/DC}{TC/ZC} \times 100$$

ZC=ゼロ日の対照グループの値

DC=ゼロ日の処理グループの値

TC=試験日の対照グループの値

DT=試験日の処理グループの値

上記試験において、有害な効果は、本発明の記載した化合物の何れに対しても観測されなかった。

本発明の化合物はまた、使用した実験動物でコレステロールを低下する活性を示した。



化合物	投与量 mg/kg/day	治療日数	血液グルコースレベルの 最大低下 (%)	トリグリセリド の低下 (%)
例 3	100	6	67	12
例 6	100	6	41	31
例 7	100	6	66	35
例 9	30	6	46	35
例 12	100	6	71	57
例 13	100	6	52	57
例 17	30	6	65	45
例 19	30	6	73	70
例 21	30	6	64	76
例 22	30	6	55	41
例 24	10	6	63	17
例 11	30	6	32	42
例 28	10	6	63	57

d b / d b マウスからの実験結果は、本発明の新規な化合物も、肥満、高血圧、高脂質血症 (hyperlipidaemia) 及び他の疾患のような心血管系の不調（これらの疾患は、お互いに相互関係を有するという文献からわかるように）の予防又は定期的な治療のための治療用途を有することを示唆する。

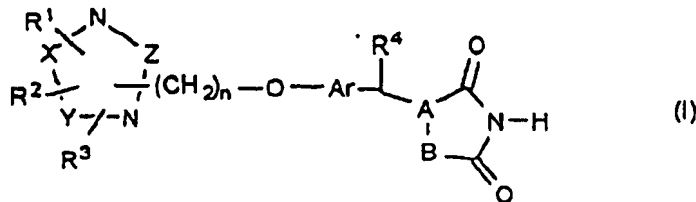
【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】平成10年8月25日(1998. 8. 25)

【補正内容】

請求の範囲

1. 一般式(I)の化合物、その互変異性型、その立体異性体、その多形体、その薬学的に許容しうる塩又はその薬学的に許容しうる溶媒和化合物。



但し、X、Y又はZの1つがC=O又はC=Sを表し、X、Y及びZの残りがC=又はC=Cを表わす。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はX、Y若しくはZ上、又は窒素原子上の基であり、同じであっても、又は異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ又はニトロ、又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、又はカルボン酸及びその誘導体、又はスルホン酸及びその誘導体から選択される任意に置換された基を表すが、但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>が窒素原子上にある場合、これは水素、ハロゲン、ニトロ、カルボキシ又はスルホン酸基を表さないという条件が付く。又はR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の何れか2つは、これらが結合している隣接した原子と一緒にあって1以上の二重結合を有する4から7の原子の置換又は無置換環状構造を形成することもでき、該環状構造は炭素環式であってもよく、又は酸素、窒素及び硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含有していてもよい。—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—O—(但し、nは1～4の範囲の整数である。)により表される結合基は、窒素原子を介して、又はX、Y若しくはZを介して結合されうる。Arは、任意に置換された二価の芳香族又はヘテロ環基を表す。R<sup>4</sup>は水素原子、ハロゲン又は低級アルキル基を表すか、又は隣接基Aと一緒にあって結合を形成す

る。Aは窒素原子又は $CR^5$ 基（但し $R^5$ は水素、ハロゲン、又は、低級アルキル基を表すか、又は $R^5$ は $R^4$ と一緒に）

結合を形成する。）を表す。Bは、Aが $CR^5$ である場合、酸素原子又は硫黄原子を表し、Bは、Aが窒素原子である場合、酸素原子を表す。

2. Xが $C=O$ 又は $C=S$ であり、Y及びZが $=C$ 及び $C=C$ から選択される請求の範囲第1項に記載の化合物。

3. Yが $C=O$ 又は $C=S$ であり、X及びZが $=C$ 及び $C=C$ から選択される請求の範囲第1項に記載の化合物。

4. Zが $C=O$ 又は $C=S$ であり、X及びYが $=C$ 及び $C=C$ から選択される請求の範囲第1項に記載の化合物。

5. 請求の範囲第1項に記載の化合物であって、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ がX、Y又はZ上の置換基であり、これらは同じであっても、異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、又は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ又はカルボキシ若しくはその誘導体又はスルホン酸若しくはその誘導体から選択される任意に置換された基から選択される化合物。

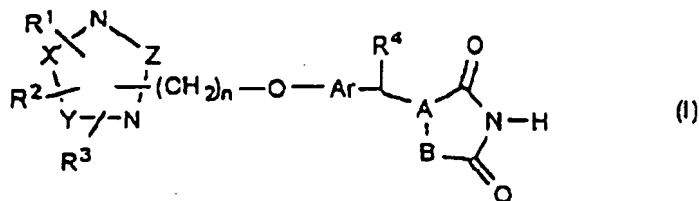
6. 請求の範囲第1項に記載の化合物であって、 $R^1$ 、 $R^2$ 又は $R^3$ が窒素原子上の置換基であり、置換又は無置換（ $C_1-C_{12}$ ）アルキル：置換又は無置換シクロアルキル；置換又は無置換アリール：置換又は無置換アラルキル：置換又は無置換ヘテロアリール：置換又は無置換ヘテロサイクリル：アルコキシカルボニル：アリールオキシカルボニル：アミノ（ $C_1-C_6$ ）アルキル：ヒドロキシ（ $C_1-C_6$ ）アルキル：チオ（ $C_1-C_6$ ）アルキル及びアシル基よりなる群から選択される化合物。

7. 請求の範囲第1項に記載の化合物であって、 $R^1$ 、 $R^2$ 又は $R^3$ の何れか2つとこれらが結合している隣接原子と共に形成される環構造が置換されており

、該置換基が、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシ、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシル、アシル

オキシ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、カルボン酸若しくはその誘導体又はスルホン酸若しくはその誘導体よりなる群から選択される化合物。

8. 式(1)の化合物を製造する方法であって、

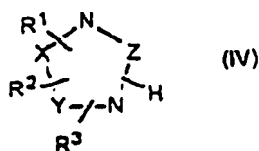


但し、X、Y及びZの1つがC=O又はC=Sを表し、X、Y及びZの残りがC=又はC=Cを表わす。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はX、Y若しくはZ上、又は窒素原子上の基であり、同じであっても、又は異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ又はニトロ、又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、又はカルボン酸若しくはその誘導体、又はスルホン酸若しくはその誘導体から選択される任意に置換された基を表すが、但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>が窒素原子上にある場合、これは水素、ハロゲン、ニトロ、カルボキシ又はスルホン酸基を表さないという条件が付く。又はR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の何れか2つは、これらが結合している隣接した原子と一緒に becoming 1以上の二重結合を有する4から7の原子の置換又は無置換環状構造を形成することもでき、該環状構造は炭素環式であってもよく、又は酸素、窒素及び硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含有していてもよい。— (

$\text{CH}_2)_n\text{O}-$  (但し、 $n$ は1～4の範囲の整数である。)により表される結合基は、窒素原子を介して、又は $X$ 、 $Y$ 若しくは $Z$ を介して結合されうる。 $\text{Ar}$ は、任意に置換された二価の芳香族又はヘテロ環基を表す。 $\text{R}^4$ は水素を表す。 $A$ は窒素原子又は $\text{CR}^5$ 基 (但し $\text{R}^5$ は水素を表す。)を表す、 $B$ は、 $A$ が $\text{CR}^5$ である場合、酸素原子又は硫黄原子

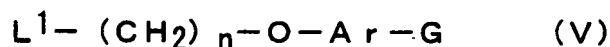
子を表す。

(a) 式 (IV) の化合物を、



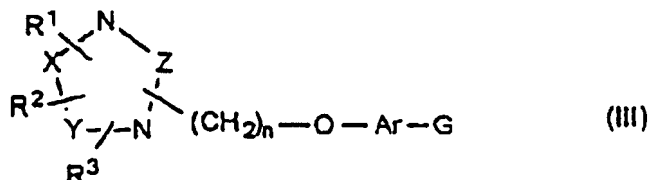
但し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は先に定義した通りであり、 $\text{H}$ 原子は環の窒素原子の1つに結合される。

式 (V) の化合物と反応し、



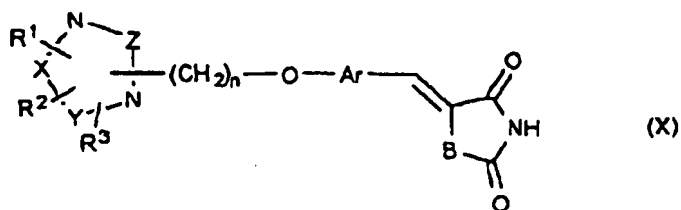
但し、 $\text{Ar}$ 及び $n$ は先に定義した通りであり、 $\text{L}^1$ はハロゲン原子、又は脱離基であり、 $\text{G}$ は $\text{CHO}$ 基を表す。

式 (III) の化合物を得ること、



但し、 $\text{G}$ は $-\text{CHO}$ 基を表し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $n$ 及び $\text{Ar}$ は先に定義した通りである。

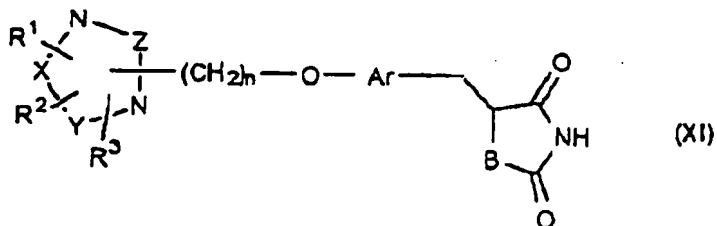
(b) ステップ (a) で得られた一般式 (III) の化合物を、チアゾリジン-2, 4-ジオン又はオキサゾリジン-2, 4-ジオンと反応し、反応の間に生成した水を除去し、式 (X) の化合物を得ること、



但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $n$  及び  $Ar$  は先に定義した通りであり、 $B$  は硫黄又は酸素原子を表す。

及び

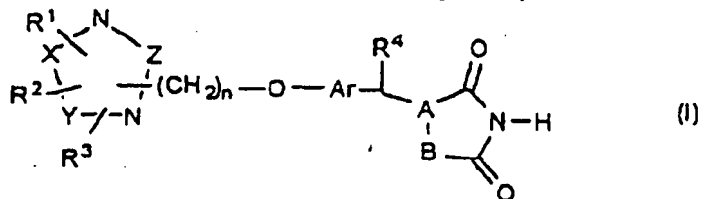
(c) ステップ (b) で得た式 (X) の化合物を還元して式 (XI) の化合物を得ること、



但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $n$  及び  $Ar$  は先に定義した通りであり、 $B$  は硫黄原子又は酸素原子を表す。

を具備する方法。

9. 式 (I) の化合物を製造する方法であって、

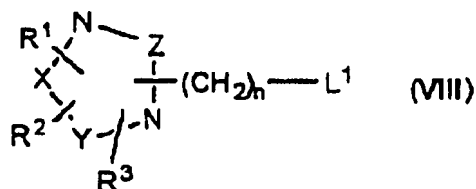


但し、 $X$ 、 $Y$  及び  $Z$  の 1 つが  $C=O$  又は  $C=S$  を表し、 $X$ 、 $Y$  及び  $Z$  の残りが  $C=$  又は  $C=C$  を表わす。 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は  $X$ 、 $Y$  若しくは  $Z$  上、又は窒素原子上の基であり、同じであっても、又は異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ又はニトロ、又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキ

ル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、又はカルボン酸若しくはその誘導体、又はスルホン酸若しくはその誘導体から選択される任意に置換された基を表すが、但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 又は $R^3$ が窒素原子上にある場合、これは水素、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸又はスルホン酸基を表さないという条件が付く。又は $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ の何れか2つは、

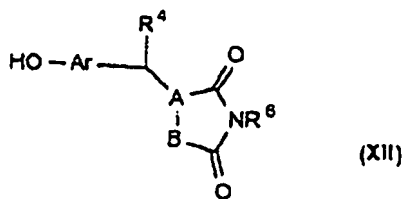
これらが結合している隣接した原子と一緒にあって1以上の二重結合を有する4から7の原子の置換又は無置換環状構造を形成することもでき、該環状構造は炭素環式であってもよく、又は酸素、窒素及び硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含有していてもよい。—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—O—(但し、nは1～4の範囲の整数である。)により表される結合基は、窒素原子を介して、又はX、Y若しくはZを介して結合されうる。Arは、任意に置換された二価の芳香族又はヘテロ環基を表す。 $R^4$ は水素原子、ハロゲン又は低級アルキル基を表すか、又は隣接基Aと一緒にあって結合を形成する。Aは窒素原子又はCR<sup>5</sup>基(但し $R^5$ は水素、ハロゲン、又は低級アルキル基を表すか、又は $R^5$ は $R^4$ と一緒にあって結合を形成する。)を表す。Bは、AがCR<sup>5</sup>である場合、酸素原子又は硫黄原子を表し、Bは、Aが窒素原子である場合、酸素原子を表す。

式(VIII)の化合物を、



但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、X、Y、Z、nは先に定義した通りであり、 $L^1$ はハロゲン原子又は脱離基である。

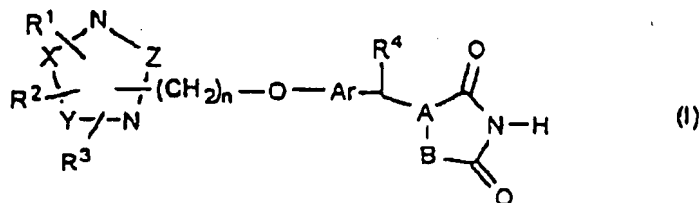
式(XI)の化合物と反応すること、



但し、 $R^4$ 、A、B及びArは先に定義した通りであり、 $R^6$ は水素又は従来の方法により除去される窒素保護基である。

を具備した方法。

10. 式(I)の化合物を製造する方法であって、



但し、X、Y及びZの1つがC=O又はC=Sを表し、X、Y及びZの残りがC=又はC=Cを表わす。 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ はX、Y若しくはZ上、又は窒素原子上の基であり、同じであっても、又は異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ又はニトロ、又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、又はカルボン酸若しくはその誘導体、又はスルホン酸若しくはその誘導体から選択される任意に置換された基を表すが、但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 又は $R^3$ が窒素原子上にある場合、これは水素、ハロゲン、ニトロ、カルボン酸又はスルホン酸基を表さないという条件が付く。又は $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ の何れか2つは、これらが結合している隣接した原子と一緒にあって1以上の二重結合を有する4から7の原子の置換又は無置換環状構造を形成することもでき、該環状構造は炭素環式であってもよく、又は酸素、窒素及び硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含有していてもよい。— (



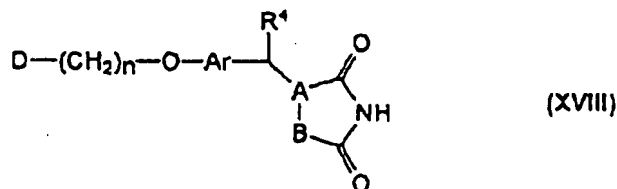
$\text{CH}_2)_n\text{O}-$  (但し、 $n$ は1～4の範囲の整数である。)により表される結合基は、 $Z$  (但し、 $Z$ は $\text{C}=\text{}$ を表す。)を介して結合されうる。 $\text{Ar}$ は、任意に置換された二価の芳香族又はヘテロ環基を表す。 $\text{R}^4$ は水素、ハロゲン又は低級アルキル基を表すか、又は隣接基 $A$ と一緒に結合を形成する。 $A$ は窒素原子又は $\text{CR}^5$ 基 (但し $\text{R}^5$ は水素、ハロゲン、又は、低級アルキル基を表すか、又は $\text{R}^5$ は $\text{R}^4$ と一緒に結合を形成する。 $B$ は、 $A$ が $\text{CR}^5$ である場合、酸素又は硫黄原子を表し、 $B$ は、 $A$ が窒素原子である場合、酸素原子を表す。

a) 式 (XVII) の化合物を、



但し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は先に定義した通りであり、 $X$ は $\text{C}=\text{O}$ 又は $\text{C}=\text{S}$ を表し、 $Y$ は $\text{C}=\text{C}$ を表すか、又は、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ が $Y$ と一緒に結合を形成する場合、 $X$ は $\text{C}=\text{O}$ 又は $\text{C}=\text{S}$ を表し、 $Y$ は $\text{C}=\text{C}$ を表し、 $\text{R}^1$ は先に定義した通りである。

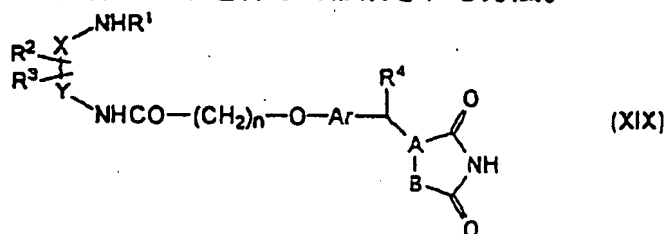
式 (XVIII) の化合物と反応すること、



但し、 $\text{Ar}$ 、 $\text{R}^4$ 、 $A$ 、 $B$ 及び $n$ は先に定義した通りであり、 $D$ は $-\text{CN}$ 又は $-\text{C}(\text{OR}^7)_3$  (但し、 $\text{R}^7$ は $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキルである。)又は $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^8$  (但し、 $\text{R}^8$ は $-\text{OH}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $\text{OR}$ であって、 $\text{R}$ が低級アルキル基であるものから選択されるか、又は $\text{R}^8$ は $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$ であって、 $\text{R}^9$ が直鎖又は分岐した $(\text{C}_1-\text{C}_5)$ アルキル基でありうるものである。)でありうる。

b) 一般式 (I) の化合物を、必要であれば、その薬学的に許容しうる塩、多形体、溶媒和化合物に変換すること  
を具備する方法。

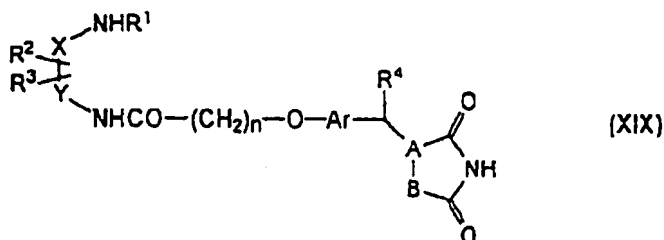
11. 請求の範囲第10項に記載の方法であって、式 (I) の化合物が式 (XIX) の化合物の中間体の形成を介して形成される方法。



但し、X、Y、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、n、Ar、 $\text{R}^4$ 、A、及びBは請求の範囲第

10項で定義した通りである。

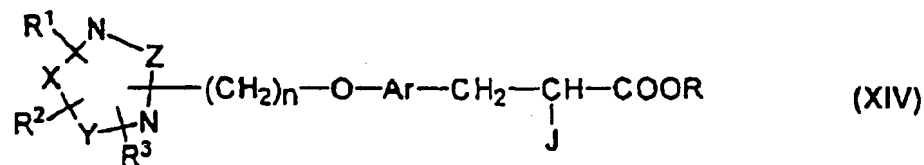
12. 請求の範囲第10項及び第11項に記載の方法であって、一般式 (XI) の中間体が



但し、X、Y、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、n、Ar、 $\text{R}^4$ 、A、及びBは請求の範囲第10項で定義した通りである。

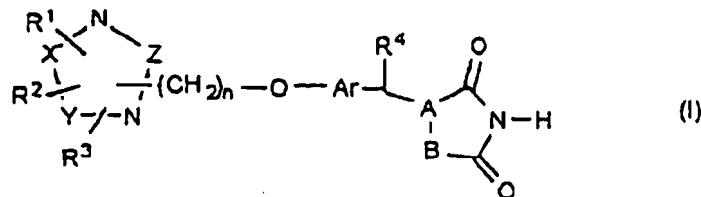
環化され、式 (I) の化合物を形成する方法。

13. Aが $\text{CR}^5$  (但し、 $\text{R}^5$ は水素である) を表し、Bが酸素又は硫黄原子を表し、X、Y、Z、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、Ar、及びnが請求の範囲第1項で定義したとおりである式 (I) の化合物を製造する方法であって、式 (XIV) の化合物を、



但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $n$ 、 $Ar$ は先に定義した通りであり、 $J$ はハロゲン原子、又はヒドロキシ基であり、 $R$ は低級アルキル基である。 $J$ がヒドロキシル基である場合には尿素と、 $J$ がハロゲン原子である場合にはチオ尿素と反応し、酸で処理することを具備した方法。

14. 式(I)の化合物を製造する方法であって、

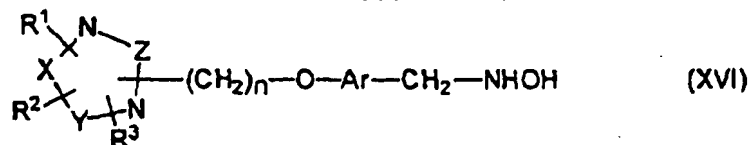


但し、X、Y及びZの1つがC=O又はC=Sを表し、X、Y及びZの残り

がC=又はC=Cを表わす。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はX、Y若しくはZ上、又は窒素原子上の基であり、同じであっても、又は異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ又はニトロ、又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、又はカルボン酸若しくはその誘導体、又はスルホン酸若しくはその誘導体から選択される任意に置換された基を表すが、但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>が窒素原子上にある場合、これは水素、ハロゲン、ニトロ、カルボキシ又はスルホン酸基を表さないという条件が付く。又はR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の何れか2つは、これらが結合している隣接した原子と一緒になって1以上の二重結合を有する4から7の原子の置換又は無置換環状構造を形

成することもでき、該環状構造は炭素環式であつてもよく、又は酸素、窒素及び硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含有していてもよい。—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—O—(但し、nは1～4の範囲の整数である。)により表される結合基は、窒素原子を介して、又はX、Y若しくはZを介して結合されうる。Arは、任意に置換された二価の芳香族又はヘテロ環基を表す。R<sup>4</sup>は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を表す。Bは酸素を表し、Aは窒素を表す。

(a) GがCHO基を表し、他の記号が先に定義した通りである式(III)の化合物を、ヒドロキシルアミン塩酸塩と反応し、次いでアルカリ金属ボロハイドライドで還元し、式(XVI)の化合物を得ること、

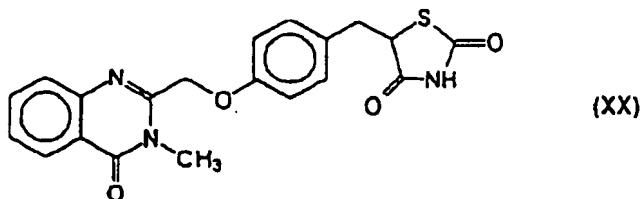


但し、全ての記号は先に定義した通りである。

(b) 式(XVI)の化合物をハロカルボニルイソシアネート又はアルコキシカル

ボニルイソシアネートと反応するか、又はカリウムイソシアネートと反応し、次いでカルボニル化剤で処理し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、Y、Z、n及びArが先に定義した通りであり、Aが窒素原子を表し、Bが酸素原子を表す一般式(I)の化合物を得ることを具備した方法。

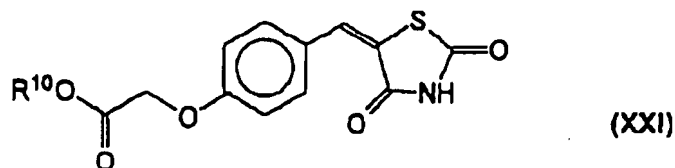
15. 特に有用な一般式(I)の化合物が、式(XX)で表される、



XがC=Oを表し、YがC=Cを表し、Zが=Cを表し、nが整数1であり、R

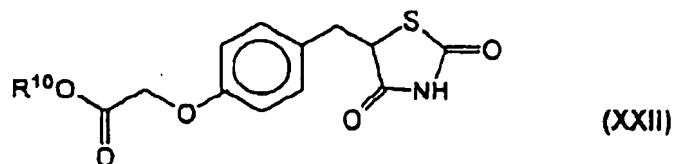
<sup>1</sup>がメチル基を表し、Bが硫黄原子を表し、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>がYと一緒にフェニル環を形成する請求の範囲第10項に記載の方法であって、

a) 式 (XXI) の化合物を、



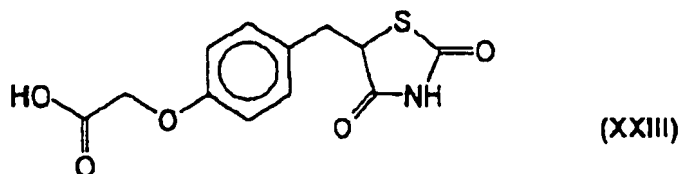
但し、R<sup>10</sup>は、メチル、エチル等のような低級アルキル基である。

従来の還元条件を用いて還元し、式 (XXII) の化合物を得ること、

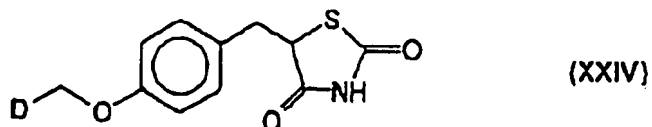


但しR<sup>10</sup>は先に定義した通りである。

b) 従来の条件を用いて式 (XXII) の化合物を加水分解し、式 (XXIII) の化合物を得ること、

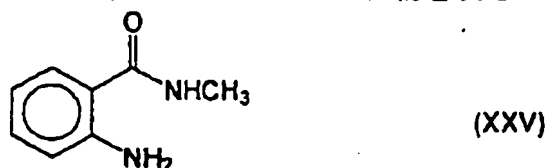


c) 式 (XXIII) の化合物を酸ハロゲン化物又はハロゲン化剤と反応し、式 (XXIV) の化合物を得ること、

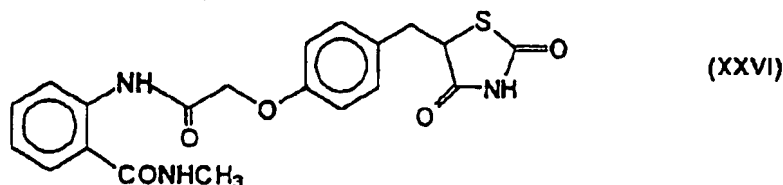


但し、DはCOCl又はCOBr又は-C(=O)-O-C(=O)-R<sup>9</sup> (但し、R<sup>9</sup>はメチル又はt-ブチル基を表す。)を表す。

d) 式 (XXIV) の化合物と式 (XXV) の化合物を反応し、



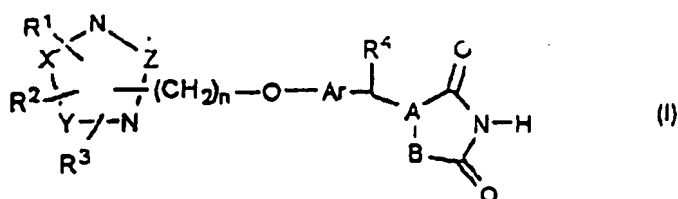
先に定義した式 (XX) の化合物を、式 (XXVI) の化合物の中間体の形成を介して得ること、



e) 式 (XX) の化合物をその薬学的に許容しうる塩、多形体、溶媒和化合物に変換すること  
を具備した方法。

16. 請求の範囲第10項、第11項及び第14項に記載の方法であって、式 (XXVI) の化合物が環化され、式 (XX) の化合物を与える方法。

17. 請求の範囲第1項で定義した式 (I) の化合物、



及び薬学的に許容しうる担体、希釈剤、賦形剤又はソルベート (solvates) を含有する薬学的組成物。

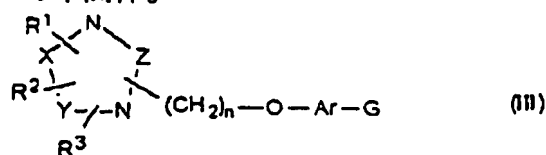
18. 錠剤、カプセル、粉末、シロップ、溶液又は懸濁液の形態の請求の範囲第17項に記載の薬学的組成物。

19. インスリン抵抗性が病態生理学的メカニズムの根底にある疾患を予防又は治療する方法であって、請求の範囲第1項で定義した式 (I) の化合物、及び薬学的に許容しうる担体、希釈剤又は賦形剤を、これらの必要な患者に投与す

ることを具備した方法。

20. 請求の範囲第19項に記載の方法であって、該疾患がII型糖尿病、グルコース寛容減損、異常脂質血症 (dyslipidaemia)、高血圧、冠心臓疾患 (coronary heart disease)、アテローム硬化症、肥満及び乾癬に関連したインスリン抵抗性、糖尿病の合併症、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)、腎疾患、糖尿病性ネフropathy、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化、末期腎疾患、ミクロ蛋白尿 (microalbuminuria)、摂食障害である方法。

21. 式 (III) の中間体。



但し、Gは $-\text{CHO}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{OH})\text{CONH}_2$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{J})-\text{COOR}$ （ここで、Jはヒドロキシ、ハロゲン原子を表し、Rは水素又は低級アルキル基を表す。）を表す。X、Y又はZの1つが $\text{C}=\text{O}$ 又は $\text{C}=\text{S}$ を表し、X、Y及びZの残りが $\text{C}=\text{O}$ 又は $\text{C}=\text{S}$ を表す。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はX、Y若しくはZ上、又は窒素原子の基であり、同じで

あっても、又は異なってもよく、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ又はニトロ、又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラールキル、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、ヘテロアラールキル、アシル、アシロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、又はカルボン酸若しくはその誘導体、又はスルホン酸若しくはその誘導体から選択される任意に置換された基を表すが、但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>が窒素原子上にある場合、これは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロを表さないという条件が付く。又は、置換又は無置換アリールオキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アシロキシ、アルキルチオ、

カルボキシ又はスルホン酸基；又は $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ の何れか2つは、これらが結合している隣接した原子と一緒にあって1以上の二重結合を有する4から7の原子の置換又は無置換環状構造を形成することもでき、該環状構造は炭素環式であってもよく、又は酸素、窒素及び硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含有していてもよい。 $-(CH_2)_n-O-$ （但し、 $n$ は1～4の範囲の整数である。）により表される結合基に、窒素原子を介して、又は $X$ 、 $Y$ 若しくは $Z$ を介して結合されうる。 $Ar$ は、任意に置換された二価の芳香族又はヘテロ環基を表す。

22.  $Ar$ が置換又は無置換二価フェニレン、ナフチレン、ベンゾフリル、インドリニル、アザインドリル、アザインドリニル又はベンズオキサゾリルを表す請求の範囲第1項に記載の化合物。

23. 請求の範囲第1項に記載の化合物であって、下記の化合物よりなる群から選択されるもの。

5-[4-[2-[2, 4-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ヒリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ

-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニフレメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-ブチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-エチル-4-フェニル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジ



オン及びその塩、

5- [4- [ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩及びその多形体、

5- [4- [ [3-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5- [4- [2- [2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5- [4- [2- [6, 7-ジメトキシ-2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5- [4- [2- [2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] オキサゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5- [4- [2- [4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] オキサゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5- [4- [ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] オキサゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

2- [4- [2- [2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] -1, 2, 4-オキサジアゾリン-3, 5-ジオン及びその塩、

2- [4- [2- [4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチル] -1, 2, 4-オキサジアゾリジン-3, 5-ジオン及びその塩、

2- [4- [ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

ル] メトキシ] フェニルメチル] 1, 2, 4-オキサジアゾリジン-3, 5-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2, 4-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-エチル-4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[4-メチル-2-プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-エチル-4-フェニル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[ [3-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[2-[2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾリニル] エトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] -3-メトキシフェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

5-[4-[ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニル] メトキシ] -3-メトキシフェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、

ル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオンナ, トリウム塩  
及びその多形体、

5- [4- [2- [2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾ  
リニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン, ナトリウ  
ム塩、

5- [4- [2- [2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-3-キナゾ  
リニル] エトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン, ナトリウ  
ム塩、

5- [4- [ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニ  
ル] メトキシ] フェニルメチル] チアゾリジン-2, 4-ジオン, カリウム塩、

5- [4- [ [3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キナゾリニ  
ル] メトキシ] フェニルメチレン] チアゾリジン-2, 4-ジオン, ナトリウム  
塩。

24. 活性成分としての請求の範囲第23項に記載の化合物、及び薬学的に  
許容しうる担体、希釈剤又は賦形剤を含有する薬学的組成物。

25. 血液グルコース、トリグリセリド及び遊離脂肪酸を減少する方法であっ  
て、請求の範囲第1項で定義した式(I)の化合物及び薬学的に許容しうる担体  
、希釈剤、ソルベートを含有する方法。

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テ-マ-ド (参考)
A 6 1 K 31/513		A 6 1 K 31/513	
31/517		31/517	
31/519		31/519	
A 6 1 P 3/06		A 6 1 P 3/06	
3/10		3/10	
C 0 7 D 417/12		C 0 7 D 417/12	
471/04	1 1 8	471/04	1 1 8 Z
495/04	1 0 5	495/04	1 0 5 Z
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW		
(72) 発明者	ローライ、ピッダヤ・ブースハン インド国、ハイドラバード 500 033、ジュビリー・ヒルズ、ロード・ナンバー 50、プロット・ナンバー 986		
(72) 発明者	ローライ、ブライ・ブースハン インド国、ハイドラバード 500 033、ジュビリー・ヒルズ、ロード・ナンバー 50、プロット・ナンバー 986		
(72) 発明者	バラセリ、ラオ・ペーマ インド国、ハイドラバード 500 050、ミヤプール、ディーブティスリ・ナガール エイチ・ナンバー 5—8		
(72) 発明者	ガーラム、ランガ・マッドハバン インド国、ハイドラバード 500 050、ミヤプール、ディーブティスリ・ナガール エイチ・ナンバー 5—10		
(72) 発明者	ラマニヤム、ラジャゴバラン インド国、ハイドラバード 500 873、イ エラーディ・グダ、ナボダヤ・コロニー 8—3—682、ピッシャル・タワーズ 28		

(72)発明者 チャクラバルティ、ラニャン  
インド国、ハイドラバード 500 038、エ  
ス・アール・ナガール、283/3 アール  
ティー、ラビ・テジャ・アパートメンツ、  
フラット・ナンバー 104

(72)発明者 バカラ、サルマ・ケー・エス  
インド国、ハイドラバード 500 872、ク  
カトバリー、オーピーピー・ケー・ピー・  
エイチ・ピー、フハグヤ・ナガール・コロ  
ニー、ラガバ・アパートメンツ ディー1